



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 15

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик 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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 сентября 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 аудиторией 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» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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.ФЦ77-30814 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 "Fontgrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on September 30,
2022.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик 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*)
Вялова 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*)
Гнусев 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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)
Колачек Саня (Sanja Kolaček, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)
Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)
Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)
Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Сверхжевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)
Кузденбаев Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)
Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)
Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)
Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)
Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)
Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)
Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)
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*)
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, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. 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 Vandenplas, 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. Vizev, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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 Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svislushkin, 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*)

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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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



Содержание

Новости. Открытия и события	8
Функциональные заболевания ЖКТ	
Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Шутова А.А., Максимов К.В., Григорьева О.А. Патогенетическая роль холецистокинина при функциональной диспепсии	12
Заболевания пищевода и желудка	
Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Лобанова Е.Г., Шефер Д.И. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор	20
Пахомова И.Г. Современные возможности повышения эффективности эрадикационной терапии на клиническом примере	28
Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Фоменко А.К. <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы	35
Пилат Т.Л., Минушкин О.Н., Лазебник Л.Б., Зверков И.В., Кузнецова Ю.Г., Ханферьян Р.А. Особенности диетотерапии при <i>H. pylori</i> -ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта	46
Заболевания печени и билиарной системы	
Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе	62
Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации	70
Суплотова Л.А., Кульмаметова Д.С., Федорова А.И., Душина Т.С., Макарова О.Б. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени	83
Заболевания кишечника	
Шапина М.В. Месалазин в индукции клинико-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита	90
Минушкин О.Н. Новые препараты (ферменты и пробиотики) в клинической практике	98
Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., Ли И.А., Сабельникова Е.А., Демченко А.Н., Нанаева Б.А., Фадеева Н.А., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В. Эффективность и безопасность терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона. Реальная клиническая практика	105
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Эффективность пробиотиков в лечении синдрома раздраженного кишечника	119
Казарин Д.Д., Чупина М.С., Шкляев А.Е. Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом	128
Коморбидный больной	
Горбань В.В., Матвеева Э.В., Горбань Е.В., Каменева Е.С. Возможности трансабдоминальной сонографической диагностики поражений печени и кишечника при коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	134
COVID-19	
Солгалова С.А., Кечеджиева С.Г. Питание пожилых людей в период новой коронавирусной инфекции	144
Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К., Андреев Н.Г., Заборовский А.В., Шефер Д.И. Оценка эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: данные российской университетской клиники	152

Content

News, discoveries and events	8
Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Shutova A.A., Maksimov K.V., Grigoreva O.A. Pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia	12
Diseases of the esophagus and stomach	
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Lobanova E.G., Shefer D.I. Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: systematic review	20
Pakhomova I.G. Modern opportunities to improve the effectiveness of eradication therapy on a clinical case	28
Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Fomenko A.K. <i>H. pylori</i> -associated chronic gastritis: status update on the problem	35
Pilat T.L., Minushkin O.N., Lazebnik L.B., Zverkov I.V., Kuznetsova Yu.G., Khanferyan R.A. Features of diet therapy for <i>H. pylori</i> associated diseases of the gastrointestinal tract	46
Liver diseases	
Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and in menopause	62
Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines	70
Suplotova L.A., Kulmametova D.S., Fedorova A.I., Dushina T.S., Makarova O.V. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease	83
Bowel disease	
Shapina M.V. Mesalazine in the induction of clinical and endoscopic remission of mild and moderate ulcerative colitis	90
Minushkin O.N. New drugs (enzymes and probiotics) in clinical practice	98
Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lischinskaya A.A., Li I.A., Sabelnikova E.A., Demchenko A.N., Nanaeva B.A., Zhulina E.Yu., Kamzarakova N.V., Chebotareva M.V., Fadeeva N.A., Nikolskaya K.A. Efficacy and safety of ustekinumab therapy in patients with Crohn's disease. Real clinical practice	105
Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L. Efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome	119
Kazarin D.D., Chupina M.S., Shklyayev A.E. Predictors of the efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis	128
Comorbid patient	
Gorban V.V., Matveeva E.V., Gorban E.V., Kameneva E.S. The possibilities of transabdominal sonographic diagnosis of liver and intestinal lesions in comorbid gastroesophageal reflux disease	134
COVID-19	
Solgalova S.A., Kechedzhieva S.G. Nutrition of elderly persons during a new coronavirus infection	144
Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Levchenko O.V., Andreev D.N., Sokolov P.S., Fomenko A.K., Devkota M.K., Andreev N.G., Zaborovsky A.V., Shefer D.I. Evaluation of the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19: data from a Russian university clinic	152

ДОСТАВЛЯТЬ ЛЕКАРСТВА В ОРГАНИЗМ БУДУТ СОБСТВЕННЫЕ КЛЕТКИ

Китайские ученые из Института нанофотоники Университета Цзинань разработали микророботов на основе нейтрофилов – разновидности лейкоцитов. Такие устройства могут использоваться для доставки лекарств в организм. Исследование опубликовано в журнале ACS Central Science.

В настоящее время ученые разрабатывают микророботов для медицинского применения. Их, как правило, вводят в организм орально или внутривенно. Однако исследования показали, что такие микророботы могут вызвать иммунную реакцию у небольших животных. Из-за этого устройства преждевременно выводятся из организма, не выполнив свои функции. Менее инвазивной альтернативой для доставки лекарств может служить использование собственных клеток организма, например нейтрофилов – разновидности лейкоцитов. Нейтрофилы в организме поглощают патогены, продукты распада тканей и клеток организма. Нейтрофилы также могут мигрировать из кровеносных сосудов в соседние ткани. Ранее ученым уже удавалось управлять нейтрофилами с помощью лазеров в лабораторных условиях. Тем не менее информации об использовании «нейтроботов» в живых организмах было недостаточно.

Теперь китайские ученые показали, что управлять «нейтроботами» с помощью лазеров можно даже в тканях живых организмов. В данном случае использовались хвосты рыб данио-рерио. Микророботы двигались со скоростью 1,3 мкм/с, что в три раза быстрее обычной скорости нейтрофила. В ходе эксперимента ученые смогли с помощью лазера также контролировать функции, которые «нейтроботы» выполняли, являясь частью иммунной системы. Так, микророботы могут перемещаться из сосудов в ткани, поглощать и переносить наночастицы или продукты распада эритроцитов. При этом последнюю функцию микророботы могут осуществлять даже без действия лазером.

Таким образом, ученые успешно показали, что «нейтроботов» можно контролировать с помощью лазеров и в живых тканях. У этого подхода есть большой потенциал в области направленной доставки лекарств.



ОТКРЫТ НЕИЗВЕСТНЫЙ ДО ЭТОГО МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К РИФАМИЦИНАМ

Канадские ученые из Макмастерского университета выяснили, как работает механизм резистентности бактерий к рифамицинам, эффективность которых, как и других распространенных антибиотиков, стремительно падает. Исследование опубликовано в журнале Molecular Cell.

Известно, что рифамицины связываются с РНК-полимеразой – ферментом, который осуществляет транскрипцию, один из критически важных для функционирования клеток процесс. Исследователи обнаружили, что в резистентных бактериях есть белок, который может «выкачивать» антибиотик из РНК-полимеразы. Затем лекарственная молекула разрушается под действием других специализированных белков.

В настоящее время ученые собирают базу данных, которая будет состоять из десятков тысяч образцов. Эта база поможет понять, используют ли бактерии параллельные процессы и существуют ли уязвимости в их жизнедеятельности, которые могут стать мишенью для новых антибиотиков.



КЛИМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УСКОРЯЮТ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ПАТОГЕНОВ

Американские климатологи и биологи выяснили, что климатические изменения и связанные с ними перемены в работе экосистем приведут к ускоренному распространению 58% человеческих болезней и паразитов. Выводы опубликованы в журнале Nature Climate Change.

Рост температур и изменения в характере выпадения осадков уже поменяли численность пчел, бабочек и многих других насекомых, а также изменили характер распространения паразитов среди морских рыб. Некоторые изменения уже сейчас негативно сказываются на жизни человека. В частности, изменения в характере движения течений в Тихом океане в последние десять лет уже несколько раз приводили к массовой гибели рыб, птиц и млекопитающих у берегов Калифорнии в результате их отравления токсинами водорослей. Подобные морепродукты иногда попадают на рынок и вызывают вспышки отравлений и среди жителей США.

Группа климатологов и биологов решила выяснить, как изменение климата повлияет на распространение человеческих патогенов и на частоту заражения людей. Для этого ученые проанализировали и объединили выводы свыше 800 исследований, посвященных влиянию глобального потепления на инфекционные и паразитические болезни. Ученым удалось выявить 3,2 тыс. случаев и изучить то, как именно они были с этим связаны.

«Проведенные нами расчеты показывают, что 218 из 375 самых распространенных инфекционных и паразитических болезней, поражающих человека сегодня, будут усилены различными проявлениями глобального потепления. Единственным эффективным способом предотвращения этого сценария является борьба с выбросами парниковых газов», – пишут исследователи.

Только 18% из них станут более редкими. Особенно сильно глобальное потепление повлияет на распространение болезней, которые разносятся насекомыми и распространяются вместе с загрязненной водой. В их число входят холера, ботулизм, арбовирусные инфекции и многие другие. Как заключают ученые, характер действия климатических изменений на процесс распространения этих инфекций усложнит выработку мер, направленных на борьбу с данными патогенами.



УЧЕНЫЕ ВПЕРВЫЕ НАБЛЮДАЛИ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ РЫБОК И МИКРОСКОПА

Биологи из Университета Висконсин-Мэдисон и Калифорнийского университета в Сан-Диего разработали метод, позволяющий отслеживать отдельную стволовую клетку крови в живом организме, а затем описывать ультраструктуру или архитектуру этой клетки с помощью электронной микроскопии. Этот новый метод поможет медикам в разработке методов лечения заболеваний крови и рака. Личинки рыбы Данио обладают прозрачной структурой. Это позволяет рассмотреть, что происходит внутри живого организма, но нужны мощные инструменты, чтобы увидеть отдельные клетки. В своей работе зоологи сначала использовали конфокальную микроскопию, чтобы идентифицировать отдельные флуоресцентно меченые стволовые клетки. Затем этот же образец был подвергнут сканирующей электронной микроскопии.

Исследователи объединили изображения, полученные с помощью двух методов визуализации. С помощью комбинированных снимков они увидели ультраструктуру отдельных редких клеток глубоко внутри ткани. Этот метод также позволил найти все окружающие нишевые клетки, которые контактируют со стволовой клеткой крови.

Ниша – это микросреда, обнаруженная в тканях, таких как костный мозг, которые содержат стволовые клетки крови, поддерживающие систему крови, объясняют авторы исследования. Это место, где каждую секунду происходят специализированные взаимодействия между стволовыми клетками крови и соседними клетками, но эти взаимодействия трудно отследить и понять.

«У млекопитающих стволовые клетки крови развиваются внутриутробно в костном мозге, что делает практически невозможным наблюдение за этими событиями в реальном времени. Но с рыбами данио вы действительно можете наблюдать, как стволовые клетки попадают в кровоток, находят нишу, прикрепляются к ней, а затем входят и остаются там», – отметил Оуэн Тамплин, доцент Университета Вашингтона в Мэдисоне и соавтор работы.

С помощью новой технологии ученые идентифицировали в нише крови положительные по дофамин-бета-гидроксилазе ганглиозные клетки, которые ранее были нехарактерным типом клеток в нише стволовых клеток крови. Это очень важно, поскольку понимание роли нейротрансмиттеров, таких как дофамин, в регуляции стволовых клеток крови может привести к улучшению терапии заболеваний крови и рака.

Исследователи полагают, что, отслеживая не только сами стволовые клетки, но и окружающую их микросреду, можно разработать новые методы лечения и терапии различных заболеваний. Они также считают, что новая технология может применяться для обнаружения различных стволовых клеток и других внутренних процессов в организме.



МУТАЦИИ В НОВОМ ГЕНЕ ОТВЕТСТВЕННЫ ЗА ТЯЖЕЛЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Результаты исследования, проведенного учеными из Сингапурского института генома в сотрудничестве с больницами и институтами семи стран (Индии, США, Саудовской Аравии, Пакистана, Португалии, Бразилии и Франции) и опубликованного в журнале *Nature Genetics*, показали, насколько важен кодирующий белок ген FOCAD для поддержания здоровой печени, особенно у детей. Ученые обнаружили, что дети, несущие мутации потери функции в FOCAD, имеют раннюю педиатрическую форму цирроза печени, которая может быть опасной для жизни. Цирроз печени обычно диагностируется в позднем возрасте, и традиционно считается, что он вызван факторами окружающей среды, такими как неправильное питание, вирусный гепатит или злоупотребление алкоголем. Для того чтобы доказать важную роль гена FOCAD в поддержании здоровья печени у людей, исследователи использовали как классические инструменты (менделевская генетика и модели животных), так и современные технологии, такие как глубокое секвенирование и инструменты редактирования генов. В ходе проведения исследования и дальнейшего анализа они обнаружили, что FOCAD функционирует как часть молекулярного механизма контроля, задействованного в фундаментальном клеточном процессе, посредством которого производятся белки. Выяснилось, что основные клетки печени – гепатоциты – в значительно большей степени зависят от этого механизма по сравнению с другими типами клеток. Ученые также выяснили, что у пациентов с дефицитом FOCAD цитокин CCL2 вырабатывается в избытке и может играть ключевую роль в прогрессировании цирроза печени. Доктор Рикардо Морено Траспас, научный сотрудник Лаборатории генетики человека и терапии в Сингапурском институте генома, объяснил: «Мутации FOCAD приводят к перепроизводству ряда белков, которые могут быть ключевыми факторами в прогрессировании болезни. Одним из примеров является сигнальный медиатор CCL2, который привлекает иммунные клетки и способствует воспалению печени. Лекарства, нацеленные на эту мишень, являются потенциальными средствами терапии пациентов с циррозом». Профессор Бруно Реверсейд, старший руководитель группы Сингапурского института генома, констатировал: «Мы сообщаем о клиническом влиянии рецессивных вариантов потери функции в гене FOCAD и предоставляем доказательства важности пути наблюдения мРНК SKI для гомеостаза печени». Он также отметил, что в исследовании впервые была использована животная модель с симптомами заболевания человека, а также биологические системы *in vitro*, которые в настоящее время применяются в качестве платформ для выявления и проверки новых антифиброзных терапевтических мишеней. «Результаты, полученные в этом исследовании, могут помочь в разработке инновационных методов лечения более распространенных форм заболеваний печени, таких как жировая болезнь печени и рак печени, – полагает профессор Патрик Тан, исполнительный директор Сингапурского института генома. – Наши данные также помогут клиницистам выявлять новых пациентов с этим синдромом, лучше понимать клеточные и молекулярные механизмы заболевания и, следовательно, обеспечивать более точный диагноз, прогноз и лечение».



У МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ В КОЗЬЕМ МОЛОКЕ ОБНАРУЖИЛИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

Специалисты Пермского национального исследовательского политехнического университета (ПНИПУ, Пермский политех) обнаружили антибактериальные свойства у молочнокислых микроорганизмов, содержащихся в козьем молоке. Об этом сообщила пресс-служба вуза.

Молочнокислые бактерии – микроорганизмы, способные помимо молочной кислоты синтезировать вещества белковой природы – бактериоцины. В сочетании с молочной кислотой они могут воздействовать на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, уточнили в университете.

Авторы работы выделили из козьего молока штаммы молочнокислых бактерий *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis* и оценили их способность противостоять вредоносным микроорганизмам.

По словам заведующего кафедрой «Химия и биотехнология» ПНИПУ Николая Ходяшева, результаты исследования показали, что культура молочнокислых бактерий обладает антибактериальной активностью в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов.

Грибы-гифомицеты из картин в Третьяковке оказались полезны при производстве лекарств

Биохимики обнаружили, что грибы-гифомицеты, поражающие картины в Третьяковской галерее, можно использовать для производства стероидных лекарств и похожих на них сложных органических соединений. Об этом сообщила пресс-служба ФИЦ биотехнологии РАН.

Несколько лет назад российские биологи обнаружили, что экспонаты в Третьяковской галерее, написанные при помощи темперы – смеси из водных красок и эмульсий на базе желтка куриного яйца, активно повреждаются ранее неизвестными видами грибов-гифомицетов. Последующее их изучение помогло ученым подобрать препараты, защищающие картины от дальнейшего повреждения.

«В составе темперных красок в качестве связующего компонента используется яичный желток, содержащий в сухом виде до 2% холестерина, а в составе лаков содержатся многочисленные тритерпеноиды. Все эти соединения имеют общие биосинтетические пути со стероидами, которые широко используются в фармацевтической промышленности», – отметил руководитель научной группы в ФИЦ биотехнологии РАН Александр Жгун.

Биотехнологов также заинтересовала способность грибов питаться органической материей, содержащей много стероидных соединений. Ученые вырастили колонии из десяти вариантов этих грибов. Затем они проследили, как гифомицеты взаимодействуют с андростендином – одной из стероидных молекул, которую используют в фармакологии и при производстве пищевых добавок.

Наблюдения показали, что грибки превратили андростендион в три десятка других стероидных соединений, некоторые из которых могут найти применение в медицине или химической промышленности. Также ученые обнаружили, что часть грибов из Третьяковской галереи справлялась с этой задачей не хуже, чем те микробы, которые сегодня применяют для производства стероидных молекул.

«Мы впервые показали, что грибы-деструкторы темперной живописи способны ускорять реакции с участием стероидных молекул. Они являются перспективными микробами для поисков биотехнологически значимых превращений стероидов с их дальнейшим промышленным использованием», – заявил руководитель научной группы в ФИЦ биотехнологии РАН Александр Жгун.



ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАЛО, КАК ЗАСУХИ И ШТОРМЫ «РАСПРОСТРАНЯЮТ» БОЛЕЗНИ

Более половины всех известных человечеству патогенных заболеваний, например лихорадка денге, пневмония, малярия, болезнь Зика, могут усугубляться с изменением климата, обнаружили ученые Гавайского университета в Маноа. Результаты исследования были опубликованы в журнале *Nature Climate Change*. Исследователи изучили влияние климатических опасностей, чувствительных к выбросам парниковых газов, таких как засухи, штормы и повышение уровня океана, на каждое известное человеку патогенное заболевание. Исследовательская группа разработала интерактивную схему, показывающую связь между конкретными климатическими опасностями и заболеваниями.

Изменение климата океана, пожары – все это влияет на болезни, вызываемые вирусами, бактериями, животными, грибами и простейшими. Исследование показало, что 218 из 375 известных патогенных заболеваний человека были затронуты по крайней мере одним климатическим фактором через 1 006 уникальных путей.

«Учитывая обширные последствия пандемии COVID-19, было действительно страшно обнаружить огромную уязвимость, возникшую в результате выбросов парниковых газов, – заявил Камило Мора, профессор географии в Колледже социальных наук Гавайского университета в Маноа и ведущий автор исследования. – Это подчеркивает необходимость сокращения выбросов парниковых газов в глобальном масштабе».

Многочисленные климатические угрозы расширяют масштабы благоприятной окружающей среды для переносчиков и патогенов. Потепление и изменение количества осадков, например, влечет за собой расширение ареала обитания переносчиков болезней: комаров, клещей, блох, птиц и некоторых млекопитающих, причастных к вспышкам вирусов и бактерий, таких как денге, чикунгунья, чума, болезнь Лайма, лихорадка Западного Нила, вирус Зика, трипаносомоз, эхинококкоз и малярия.

Изменение климата влечет за собой эвакуации и миграцию людей, что увеличивает количество контактов с патогенами. Например, штормы, наводнения, повышение уровня моря и следующее за этим перемещение большого количества людей способствуют распространению лихорадки Ласса, лямблиоза, гастроэнтерита, холеры, сальмонеллеза, шигеллеза, пневмонии, тифа, гепатита, респираторных и кожных заболеваний, – считают исследователи.



НАРУШЕНИЕ РЕЖИМА СНА ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СТЕАТОЗА

Китайские медики выяснили, как качество сна влияет риск развития стеатоза (жировой болезни печени), а также связанных с ним осложнений. Работа опубликована в The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. О результатах сообщила пресс-служба американского Эндокринного общества (ES).

Исследователи выяснили, что плохое качество сна повышает риск развития стеатоза – одной из самых распространенных болезней печени. При этом заболевании в клетках печени накапливается жир. Это может привести к фиброзу (воспаление и образование рубцовой ткани), циррозу и в конечной стадии – раку печени.

Исследователи наблюдали за здоровьем 5 011 жителей Китая в возрасте от 30 до 79 лет, проживающих в провинциях Гуандун, Фуцзянь, Гуанси и Хайнань.

В рамках исследования медики отслеживали изменения в печени пациентов, а также наблюдали за диетой, вредными привычками и уровнем физической активности. Анализ показал, что вероятность развития стеатоза зависела не только от уровня подвижности добровольцев и общего состояния их здоровья: жители южных регионов Китая с хорошим режимом сна на 29% реже страдали от болезни, чем их сверстники. Особенно заметна эта тенденция проявлялась среди добровольцев, которые вели малоподвижный образ жизни: риск развития жировой болезни печени снижался на 36% при умеренном улучшении качества сна.

Последующие наблюдения, как надеются ученые, позволят понять, почему нарушение режима сна повышает риск развития стеатоза. 

ФАРМКОМПАНИИ БУДУТ РАЗРАБАТЫВАТЬ ЛЕКАРСТВА С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Французская Sanofi и американская Atomwise заключили соглашение о стратегическом партнерстве в использовании платформы AtomNet для обнаружения и исследования до пяти лекарственных целей с помощью искусственного интеллекта, сообщает Pharmaceutical Technology. В рамках многоцелевого сотрудничества Atomwise получит от Sanofi авансовый платеж в размере 20 млн долл. за идентификацию, синтез и усовершенствование ведущих соединений для пяти целей. Если сотрудничество окажется плодотворным, Atomwise может получить до 1 млрд долл. за достижение определенных этапов в исследованиях, разработке и продажах. Кроме того, Sanofi будет выплачивать многоуровневые лицензионные платежи за продукты, разработанные в рамках этого партнерства.

По словам генерального директора и соучредителя Atomwise Абрахама Хейфеца, Atomwise видит свою миссию в использовании технологии, позволяющей быстрее производить более качественные лекарства, открывая цели, которые были недоступны при использовании традиционных подходов к открытию малых молекул.

Вера Sanofi в потенциал ИИ в открытии новых лекарств не является чем-то новым, отмечает FierceBiotech. В последние месяцы французская фармацевтическая компания заключила ряд партнерских отношений в этой области, в т. ч. расширила свое пятилетнее партнерство с компанией Exscientia.

Глобальный руководитель исследовательских платформ Sanofi Мэтт Труппо заявил, что цель расширения сотрудничества в области искусственного интеллекта – сократить сроки разработки лекарств «на несколько лет», что, в свою очередь, должно снизить затраты. 

СОЗДАНЫ ЗОЛОТЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ БОЛЕЗНЬ КРОНА И ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Китайские исследователи выяснили, что симптомы болезни Крона и язвенного колита можно эффективно подавлять при помощи небольших наночастиц из золота. Выводы ученых опубликованы в журнале Fundamental Research.

Исследователи разработали подход, подавляющий воспаления и нормализующий работу слизистой оболочки кишечника при помощи набора из наночастиц. Это сферические структуры диаметром в 25 нанометров, состоящие из атомов золота.

Оказалось, что наночастицы активно взаимодействуют с молекулами перекиси водорода, одиночными атомами кислорода и другими химически агрессивными молекулами, которые накапливаются в кишечнике у больных. Исследователи предположили, что их можно использовать для подавления симптомов.

Для этого ученые разработали методику, которая позволяет синтезировать наночастицы при комнатной температуре. Команда проверила работу этих структур на клетках кишечника и иммунной системы. Опыты показали, что золотые наносферы подавляли воспаления, а также повышали активность ферментов, связанных с выработкой молекул природных антиоксидантов.

«Наши наночастицы подавляли воспаления в тканях кишечника на протяжении более 24 часов. Главный их плюс заключается в том, что эти наноструктуры можно принимать через рот, что избавляет пациентов и врачей от необходимости проводить различные инвазивные процедуры», – заявила научный сотрудник университета Сунь Ятсена в Гуанчжоу (Китай) Ван Фэй.

Эксперименты на здоровых мышах и грызунах, страдавших от язвенного колита, показали, что наночастицы не вызывали негативных реакций со стороны иммунитета мышей, а также успешно подавляли воспаления в кишечнике больных грызунов.

Исследователи считают, что эти наночастицы могут стать более безопасной и длительно действующей альтернативой противовоспалительным лекарствам, которые применяют сейчас. 

Патогенетическая роль холецистокинина при функциональной диспепсии

А.Е. Шкляев[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, shklyaevalleksey@gmail.com

Д.Д. Казарин, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

А.А. Шутова, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6678>, annafirst3@mail.ru

К.В. Максимов, <https://orcid.org/0000-0001-6478-1721>, maksimovK@mail.ru

О.А. Григорьева, <https://orcid.org/0000-0001-6602-5487>, grigoreva_oa@sanmet.ru

Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

Введение. Высокая распространенность функциональной диспепсии в популяции требует детализации механизмов ее развития с определением роли гормонов желудочно-кишечного тракта в развитии клинической симптоматики.

Цель исследования – уточнить патогенетическую роль холецистокинина при функциональной диспепсии.

Материалы и методы. Проведено проспективное обследование 90 чел. в возрасте $22,3 \pm 0,17$ года, разделенных на 3 группы: пациенты с постпрандиальным дистресс-синдромом (ПДС), пациенты с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ), практически здоровые. Участники исследования проанкетированы по опроснику GSRS, у них определены антропометрические данные, концентрация холецистокинина в крови до и после питьевого теста. Статистическая обработка включала вычисление средних величин, их ошибок, U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок и W-критерия Уилкоксона для связанных выборок, критерия ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Для пациентов с СБЭ характерна статистически значимо большая выраженность абдоминального болевого синдрома ($4,33 \pm 0,51$ балла), чем для страдающих ПДС ($2,47 \pm 0,38$ балла) и здоровых ($2,19 \pm 0,22$ балла). Диспептический синдром более характерен для пациентов с ПДС ($2,07 \pm 0,12$ балла), чем имеющих СБЭ ($1,10 \pm 0,04$ балла). Пациенты с ПДС характеризуются большими значениями роста, объема бедер, массы безжировой ткани, соотношения объема талии к объему бедер, чем пациенты с СБЭ. Концентрация холецистокинина в крови натощак у пациентов с СБЭ ($213,37 \pm 14,35$ пг/мл) статистически значимо выше, чем у обследованных с ПДС ($129,45 \pm 10,44$ пг/мл) и здоровых ($146,99 \pm 5,17$ пг/мл). Уровень холецистокинина в крови после водной нагрузки у пациентов с ПДС статистически значимо увеличился до $176,14 \pm 8,16$ пг/мл, с СБЭ – уменьшился до $187,98 \pm 7,26$ пг/мл. Корреляционные связи величины холецистокинемии и основных антропометрических данных при СБЭ и ПДС носят разнонаправленный характер.

Заключение. Холецистокинин играет важную роль в патогенезе нарушений гастродуоденальной моторики у пациентов с функциональной диспепсией.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, холецистокинин, GSRS, постпрандиальный дистресс-синдром, синдром боли в эпигастрии

Для цитирования: Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Шутова А.А., Максимов К.В., Григорьева О.А. Патогенетическая роль холецистокинина при функциональной диспепсии. *Медицинский совет.* 2022;16(15):12–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-12-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia

Aleksey E. Shklyayev[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, shklyaevalleksey@gmail.com

Daniil D. Kazarin, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

Anna A. Shutova, <https://orcid.org/0000-0002-3818-6678>, annafirst3@mail.ru

Kirill V. Maksimov, <https://orcid.org/0000-0001-6478-1721>, maksimovK@mail.ru

Olga A. Grigoreva, <https://orcid.org/0000-0001-6602-5487>, grigoreva_oa@sanmet.ru

Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

Introduction. The high prevalence of functional dyspepsia in the population requires detailing the mechanisms of its development with the definition of the role of hormones of the gastrointestinal tract in the development of clinical symptoms.

Purpose of the study: to clarify the pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia.

Materials and methods. A prospective examination of 90 people aged 22.3 ± 0.17 years, divided into 3 groups, was carried out: patients with postprandial distress syndrome (PDS), patients with epigastric pain syndrome (EPS), practically healthy. The participants of the study were questioned according to the GSRS questionnaire, their anthropometric data, the concentration

of cholecystokinin in the blood before and after the drinking test were determined. Statistical processing included calculation of means, their errors, Mann-Whitney U-test for independent samples and Wilcoxon W-test for related samples, Spearman's rank correlation test.

Results. Patients with EPS are characterized by a statistically significantly greater severity of abdominal pain syndrome (4.33 ± 0.51 points) than those suffering from PDS (2.47 ± 0.38 points) and healthy people (2.19 ± 0.22 points). Dyspeptic syndrome is more typical for patients with PDS (2.07 ± 0.12 points) than those with EPS (1.10 ± 0.04 points). Patients with PDS are characterized by higher values of height, hip volume, lean mass, waist to hip ratio than patients with EPS. The concentration of cholecystokinin in the blood on an empty stomach in patients with EPS (213.37 ± 14.35 pg/ml) is statistically significantly higher than in those examined with PDS (129.45 ± 10.44 pg/ml) and healthy people (146.99 ± 5.17 pg/ml). The level of cholecystokinin in the blood after water exercise in patients with PDS increased statistically significantly to 176.14 ± 8.16 pg/ml, with EPS – decreased to 187.98 ± 7.26 pg/ml. Correlations between the magnitude of cholecystokininemia and the main anthropometric data in EPS and PDS are multidirectional.

Conclusion. Cholecystokinin plays an important role in the pathogenesis of gastroduodenal motility disorders in patients with functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia, cholecystokinin, GSRS, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome

For citation: Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Shutova A.A., Maksimov K.V., Grigoreva O.A. Pathogenetic role of cholecystokinin in functional dyspepsia. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(15):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-12-19>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии [1]. Поражая полые органы системы пищеварения и манифестируя прежде всего через их моторные нарушения, ФЗ названы так в связи с отсутствием какой-либо морфологической причины, выявляемой современными диагностическими методами [2]. Одним из наиболее частых ФЗ желудочно-кишечного тракта является функциональная диспепсия (ФД), общая распространенность которой в среднем составляет 21,8%, несколько различаясь в разных регионах [3, 4]. Реальная частота данной патологии может быть и выше, так как лишь половина страдающих ФД пациентов когда-либо обращается к врачу по поводу своих симптомов [5].

В Римских критериях IV пересмотра (2016), регламентирующих диагностику ФД, выделены два ее основных варианта: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром боли в эпигастрии (СБЭ) [6]. При СБЭ в качестве ведущего проявления выступает боль или чувство жжения в эпигастриальной области, возникающие после приема пищи или натошак, не реже 1 раза в неделю. ПДС характеризуется жалобами на чувство тяжести и переполнения в подложечной области, а также на раннее насыщение, возникающие после еды при приеме обычного количества пищи, несколько раз в неделю [7]. Глобальное эпидемиологическое исследование функциональных расстройств органов пищеварения выявило, что в общей структуре ФД на ПДС приходится 66,6%, на СБЭ – 15,3%, их перекрест – 18,1% [8]. Диагностика вариантов ФД предполагает проведение эндоскопии и лабораторных методов исследования для исключения структурных и биохимических отклонений, способных вызвать данную симптоматику [6, 9].

Факторы, способствующие развитию ФД, активно изучаются [10]. Развитие ФД связывают с нарушением режима питания и характером принимаемой пищи. Отмечено,

что пациенты с ФД плохо переносят пищу с высоким содержанием жира, молочные продукты, шоколад, кофе, орехи, лук [11]. Употребление пищи с высоким содержанием жира приводит к повышению уровня кишечных гормонов, и прежде всего холецистокинина, участвующего в регуляции тонуса и моторики желудка, аппетита и чувства насыщения [12]. В ранее проведенных исследованиях показана взаимосвязь выраженности клинической симптоматики при патологии желудка с нарушениями пищевого поведения и распределением жировой ткани в организме [13, 14].

У значительной доли (25–35%) пациентов с ФД встречается замедление эвакуации пищи из желудка, ее быстрая эвакуация встречается менее чем в 5% случаев. Замедление эвакуации пищи связано в первую очередь с нарушением антродуоденальной координации – синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела желудка вследствие дисбаланса нейромедиаторов, нейропептидов, гастроинтестинальных гормонов [7]. У 1/3 больных ФД выявлено снижение релаксационного ответа желудка на прием пищи [2], что влечет за собой повышение внутрижелудочного давления, быстрое попадание пищи в антральный отдел желудка с его растяжением и появление чувства раннего насыщения и переполнения в эпигастриальной области после еды [15]. Связь между нарушенной аккомодацией желудка и симптомами ФД требует дальнейшего изучения [16, 17]. Еще одним патогенетическим механизмом развития ФД является гиперчувствительность желудка и верхнего отдела тонкой кишки к механическим, химическим и термическим воздействиям [12, 18, 19], которая связана с нарушением рецепторного восприятия обычных раздражителей: перистальтические сокращения, растяжение стенок желудка пищей, секреция соляной кислоты, прием лекарств, реакция на некоторые продукты питания и др. [7].

Клиническая симптоматика, по мнению ряда исследователей, не является надежным инструментом для

● **Таблица 1.** Выраженность гастроэнтерологических синдромов ($M \pm m$)

● **Table 1.** Severity of gastroenterological syndromes ($M \pm m$)

Группы	Шкалы опросника GSRS, баллы					
	AP	RS	DS	IS	CS	Суммарный балл
ПДС (n = 30)	2,47 $\pm$ 0,38	1,45 $\pm$ 0,16	1,13 $\pm$ 0,13	2,07 $\pm$ 0,12	1,02 $\pm$ 0,02	8,14 $\pm$ 0,22
СБЭ (n = 30)	4,33 $\pm$ 0,51	1,90 $\pm$ 0,25	1,67 $\pm$ 0,28	1,10 $\pm$ 0,04	1,10 $\pm$ 0,04	10,10 $\pm$ 0,32
Здоровые (n = 30)	2,19 $\pm$ 0,22	1,72 $\pm$ 0,15	1,51 $\pm$ 0,17	1,99 $\pm$ 0,13	1,41 $\pm$ 0,12	8,82 $\pm$ 0,19
p (ПДС и здоровые)	0,068	0,04	0,13	0,084	0,01	0,093
p (СБЭ и здоровые)	0,01	0,093	0,087	0,077	0,02	0,036
p (ПДС и СБЭ)	0,006	0,054	0,082	0,025	0,082	0,047

Примечание. ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СБЭ – синдром боли в эпигастрии; GSRS – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов; AP – синдром абдоминальной боли; RS – рефлюксный синдром; IS – диспептический синдром; DS – диарейный синдром; CS – констипационный синдром.

распознавания варианта ФД, в то время как профили гормонов и пептидов желудочно-кишечного тракта могут помочь в его идентификации [20]. К гормонам релаксации проксимального сегмента желудка относят холецистокинин, секретин, вазоактивный кишечный полипептид, гастрин, соматостатин, дофамин, гастрин-высвобождающий пептид, глюкагон и бомбезин, в то время как прокинетический кишечный гормон мотилин увеличивает тонус мышц. Следует отметить, что холецистокинин является наиболее мощным блокатором желудочной моторики, секреторирующим клетками слизистой тощей кишки в ответ на наличие жиров в химусе [21]. Его уровень достигает максимума через несколько минут после начала приема пищи [22]. Через специфические рецепторы в гладких мышцах стенки желудка и сфинктера привратника холецистокинин непосредственно тормозит моторику желудка, вызывая остановку его опорожнения посредством сокращения пилорического сфинктера, снижая при этом тонус кардиального сфинктера [23, 24]. Задержка пищи приводит к возбуждению механорецепторов, передаче соответствующей информации по чувствительным нервным волокнам в мозг, где формируется ощущение сытости [25]. Связываясь с рецепторами на вагусных афферентах, периферический холецистокинин снижает потребление пищи [26]. Существуют доказательства, что он также индуцирует гипералгезию, превращая столь характерную для пациентов с ФД тревогу в боль [27]. Повышение концентрации холецистокинина натощак и после приема пищи, а также повышение чувствительности к нему рассматривается как патогенетический механизм сенсомоторных расстройств при ФД [28].

Исследования роли холецистокинина в развитии моторных нарушений при патологии желудка немногочисленны, а в ряде случаев противоречивы. Так, имеются указания на повышение его уровня в сыворотке крови пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (особенно при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа), нарастающего с увеличением степени ожирения [29], а также на понижение его средней концентрации в слизистой оболочке [30]. Рядом авторов обнаруже-

но двукратное уменьшение концентрации холецистокинина в сыворотке крови у женщин, страдающих рвотой беременных [31].

Цель – уточнить патогенетическую роль холецистокинина при ФД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 90 человек обоего пола в возрасте $22,3 \pm 0,17$ года, у которых при проведении комплексного обследования не было выявлено органических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Участники исследования были распределены на 3 группы по 30 человек в каждой: первая – пациенты с ПДС, вторая – пациенты с СБЭ, третья – практически здоровые. Диагностика ФД и ее вариантов проводилась согласно Римским критериям IV пересмотра. Гастроэнтерологическая симптоматика оценивалась с помощью специального опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), включающего 5 шкал: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспептический синдром, синдром запоров. Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни. Оценка антропометрических данных включала измерение объема талии, объема бедер, сагиттального диаметра, расчет индекса массы тела (ИМТ), отношения объема талии к объему бедер, объема общей жировой ткани, объема висцеральной жировой ткани, объема подкожной жировой ткани, массы общего объема жировой ткани, массы безжировой ткани. Питательный тест проводился утром натощак: исследуемые употребляли негазированную питьевую воду комнатной температуры до чувства полного насыщения с фиксацией объема выпитой жидкости [19].

Концентрацию холецистокинина в сыворотке крови измеряли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100 (США). Забор крови осуществлялся после восьмичасового голодания. Все обследованные дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

● **Таблица 2.** Антропометрические данные обследованных ($M \pm m$)
 ● **Table 2.** Anthropometric data of the examined ($M \pm m$)

Показатель	Группа			p (ПДС и СБЭ)
	ПДС (n = 30)	СБЭ (n = 30)	Здоровые (n = 30)	
Масса тела, кг	60,93 ± 1,97	58,00 ± 1,48	62,09 ± 1,69	0,266
Рост, м	1,66 ± 0,01	1,59 ± 0,01	1,67 ± 0,01	0,001
Объем талии, см	74,00 ± 2,70	72,67 ± 1,86	72,26 ± 1,46	0,703
Объем бедер, см	101,60 ± 2,42	94,67 ± 1,58	96,71 ± 1,10	0,025
Сагиттальный диаметр, см	20,40 ± 1,19	19,33 ± 1,02	19,82 ± 0,57	0,516
Объем талии / Объем бедер	0,73 ± 0,015	0,77 ± 0,018	0,75 ± 0,019	0,021
Индекс массы тела, кг/м ²	22,17 ± 0,61	23,07 ± 0,90	22,18 ± 0,44	0,403
Объем общей жировой ткани, л	7,96 ± 1,44	7,73 ± 1,60	8,41 ± 1,14	0,915
Объем висцеральной жировой ткани, л	3,41 ± 0,87	2,63 ± 0,75	2,99 ± 0,41	0,515
Объем подкожной жировой ткани, л	4,55 ± 1,23	5,10 ± 0,92	5,42 ± 1,00	0,732
Масса общего объема жировой ткани, кг	7,35 ± 1,33	7,14 ± 1,48	7,77 ± 1,05	0,917
Масса безжировой ткани, кг	53,59 ± 0,75	50,86 ± 0,04	54,32 ± 0,73	0,003

Примечание. ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СБЭ – синдром боли в эпигастрии.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета GNU PSPP version 1.5.3. Проверка нормальности распределения осуществлялась согласно одновыборочному критерию Колмогорова – Смирнова и коэффициента асимметрии. Поскольку часть исследуемых параметров не подчинялась закону нормального распределения, в работе использовались непараметрические методы статистической обработки. Достоверность отличий количественных признаков определялась по U-критерию Манна – Уитни для независимых выборок и W-критерию Уилкоксона для связанных выборок. Взаимосвязь признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика вариантов ФД требует тщательного анализа клинической симптоматики с целью исключения возможной органической патологии, протекающей с аналогичными проявлениями. Оценка всех имеющихся анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у участников настоящего исследования позволила верифицировать ПДС и СБЭ в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. Выраженность отдельных гастроэнтерологических синдромов у обследованных детализировалась помощью опросника качества жизни GSRS (табл. 1).

Абдоминальный болевой синдром является ведущим в клинике большинства заболеваний желудочно-кишечного тракта [32]. В структуре гастроэнтерологической симптоматики, выявленной у обследованных пациентов с ФД с помощью опросника GSRS, именно на него пришлось максимальные значения. Его выраженность

статистически значимо выше была у пациентов с СБЭ ($4,33 \pm 0,51$ балла), чем у страдающих ПДС ($2,47 \pm 0,38$ балла) и здоровых ($2,19 \pm 0,22$ балла). Наиболее характерные для ПДС жалобы включены в структуру диспептического синдрома опросника GSRS (чувство распираания, переполнения, вздутие живота). В связи с этим его значение оказалось закономерно выше в группе пациентов с ПДС ($2,07 \pm 0,12$ балла), чем у имеющих СБЭ ($1,10 \pm 0,04$ балла), что свидетельствует о соответствии сформированных групп пациентов Римским критериям IV пересмотра, используемым для дифференциальной диагностики вариантов ФД. Аналогичное соотношение клинических симптомов получено в предыдущих исследованиях [10]. Статистически значимо бо́льшая интенсивность диспептического синдрома при ПДС, очевидно, связана с более выраженными нарушениями гастродуоденальной моторики и релаксационной аккомодации, а также явлениями висцеральной гиперчувствительности у этих пациентов. Сопоставление выраженности рефлюксного, диарейного и констипационного синдромов при разных вариантах ФД не выявило статистически значимых различий между обследуемыми группами пациентов с ПДС и СБЭ. Их значения не превышали таковые в группе здоровых, свидетельствуя об отсутствии у участников исследования других ФЭ желудочно-кишечного тракта. Тенденция к меньшим средним величинам по данным шкалам опросника GSRS при ПДС, чем при СБЭ реализовалась в статистически значимой разнице между группами пациентов с разными вариантами ФД по суммарному баллу. У пациентов с СБЭ он был достоверно выше, чем у страдающих ПДС и здоровых.

С учетом имеющихся данных о влиянии распределения жировой ткани на клиническую картину при ФД [14] у всех обследованных были оценены антропометрические показатели (табл. 2).

При сопоставлении измеренных и расчетных показателей, полученных в группах с разными вариантами ФД, выявлена статистически значимая разница по росту, объему бедер, массе безжировой ткани, а также соотношению объема талии к объему бедер, которые оказались выше в группе пациентов с ПДС. При ПДС также отмечена тенденция к большему объему висцеральной жировой ткани (42,84% от общего объема жировой ткани в организме), чем при СБЭ (34,02%) и у здоровых (35,55%), что подтверждается средними значениями сагиттального диаметра (высота живота в положении пациента лежа на спине) и окружности талии, отражающими степень висцерального ожирения. Полученные факты соотносятся с имеющимися сведениями о предрасположенности определенных соматотипов к конкретным вариантам ФД [33]. Средние значения ИМТ во всех группах обследованных были в пределах нормального диапазона. Избыток массы тела (ИМТ > 25,0 кг/м²) зафиксирован у 2 пациентов с ПДС, 1 – с СБЭ и 2 – из группы здоровых. Остальные антропометрические показатели укладывались в нормальные значения и не имели достоверных различий между сравниваемыми группами.

Необходимость уточнения патогенетических механизмов нарушения моторной функции желудка при различных вариантах ФД требует оценки состояния ее регуляторов. С этой целью было проведено исследование уровня в крови наиболее мощного блокатора желудочной моторики – холецистокинина (табл. 3).

Концентрация холецистокинина в крови натощак у пациентов с СБЭ (213,37 ± 14,35 пг/мл) была статистически значимо выше, чем у обследованных с ПДС (129,45 ± 10,44 пг/мл) и здоровых (146,99 ± 5,17 пг/мл). Учитывая его стимулирующее влияние на пилорический сфинктер [24], становится закономерной достоверно большая выраженность абдоминального болевого синдрома, носящего спастический характер, при СБЭ. Меньший исходный уровень данного гормона как блокатора моторики гладкой мускулатуры проксимального

сегмента желудка [21] при ПДС создает условия для ее гипертонуса, что не позволяет обеспечить достаточное расслабление и последующую реализацию рефлекса релаксационной аккомодации с целью снижения внутрипросветного давления. Свой вклад в нарушение релаксации стенки желудка может вносить снижение чувствительности нейромышечного аппарата к холецистокинину [24]. Результаты проведения питьевого теста (прием негазированной питьевой воды до достижения чувства полного насыщения) подтвердили это предположение: клиническая симптоматика у пациентов с ПДС возникала при меньшем объеме выпитой жидкости, чем у страдающих СБЭ.

Повторное определение уровня холецистокинина в крови после водной нагрузки у пациентов с ПДС продемонстрировало статистически значимое увеличение, превысившее его концентрацию у здоровых. Физиологически уровень холецистокинина достигает максимума через несколько минут после начала приема пищи [22], через специфические рецепторы в клетках желудка подавляя эвакуацию желудочного содержимого [25] посредством сокращения пилорического сфинктера [24]. Учитывая его тормозящее влияние на желудочную эвакуацию, становится очевидной большая вероятность усугубления диспептического синдрома у пациентов с ПДС при увеличении его концентрации. При этом у здоровых статистически значимой динамики концентрации холецистокинина в крови в процессе питьевого теста не наблюдается, что вполне закономерно, так как его секреция клетками слизистой тощей кишки происходит в ответ на наличие жиров в химусе [21]. Избыточное (превышающее норму у здоровых) выделение данного гормона у пациентов с ПДС в ответ на водную нагрузку может свидетельствовать о наличии висцеральной гиперчувствительности, которая может быть связана с нарушением восприятия как механических, так и химических [7], а также термических раздражителей [19]. Так, у пациентов с ФД отмечена повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка к соляной кислоте, особенно при ее длительном пребывании в двенадцатиперстной кишке [34]. Холецистокинин же является физиологическим тормозом в выделении соляной кислоты обкладочными клетками [35].

● **Таблица 3.** Концентрация холецистокинина в крови и объем выпитой жидкости (M ± m)

● **Table 3.** The concentration of cholecystokinin in the blood and the volume of fluid drunk (M ± m)

Группа	Концентрация холецистокинина, пг/мл		p	Объем выпитой жидкости, мл
	До питьевого теста	После питьевого теста		
ПДС (n = 30)	129,45 ± 10,44	176,14 ± 8,16	0,000	800,0 ± 200,0
СБЭ (n = 30)	213,37 ± 14,35	187,98 ± 7,26	0,006	1066,7 ± 371,18
Здоровые (n = 30)	146,99 ± 5,17	154,77 ± 5,83	0,869	741,2 ± 57,27
p (ПДС и здоровые)	0,02	0,01	–	–
p (СБЭ и здоровые)	0,03	0,02	–	–
p (ПДС и СБЭ)	0,006	0,453	–	–

Примечание. ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром; СБЭ – синдром боли в эпигастрии.

В группе пациентов с СБЭ после питьевого теста выявлено статистически значимое снижение исходно повышенной концентрации холецистокинина в крови, однако не до уровня здоровых. Уменьшение его уровня после водной нагрузки во многом может быть направлено на снижение тонуса пилорического сфинктера у этой группы пациентов, что клинически должно проявляться купированием или уменьшением выраженности абдоминального болевого синдрома. Сохраняющиеся при этом у пациентов с СБЭ превышение нормальных значений холецистокининемии (в сравнении с группой здоровых), вероятно, свидетельствует о снижении чувствительности нейромышечного аппарата гастродуоденальной зоны к холецистокинину [24]. Высокие концентрации холецистокинина натощак и после приема пищи, а также изменение чувствительности к нему рассматриваются как патогенетические механизмы сенсомоторных расстройств при ФД [28]. Разнонаправленная динамика уровня данного регулятора желудочной моторики в группах пациентов с ПДС и СБЭ в процессе питьевого теста подтверждает нозологическую неоднородность ФД, разные варианты которой имеют различные механизмы патогенеза гастродуоденальных моторных нарушений.

Учитывая роль холецистокинина в регуляции пищевого поведения [25, 26] и количества жира в организме [29], была оценена взаимосвязь его концентрации в крови обследованных пациентов с ФД и их антропометрических показателей методом ранговой корреляции Спирмена. В группе пациентов с ПДС выявлены отрицательные взаимосвязи уровня холецистокинина и массы тела ($r = -0,392$, $p = 0,03$), объема бедер ($r = -0,945$, $p = 0,001$), сагиттального диаметра ($r = -0,998$, $p = 0,001$), ИМТ ($r = -0,409$, $p = 0,03$), объема общей жировой ткани ($r = -0,399$, $p = 0,03$), объема висцеральной жировой ткани ($r = -0,998$, $p = 0,001$), массы общего объема жировой ткани ($r = -0,399$, $p = 0,03$), массы безжировой ткани ($r = -0,381$, $p = 0,04$). В группе пациентов с СБЭ выявлены положительные взаимосвязи концентрации холецистокинина в крови и объема бедер ($r = 0,7$,

$p = 0,001$), сагиттального диаметра ($r = 0,636$, $p = 0,001$), ИМТ ($r = 0,361$, $p = 0,05$), объема общей жировой ткани ($r = 0,374$, $p = 0,04$), объема висцеральной жировой ткани ($r = 0,636$, $p = 0,001$), массы общего объема жировой ткани ($r = 0,374$, $p = 0,04$), массы безжировой ткани ($r = 0,889$, $p = 0,001$). Выявленные положительные корреляционные связи уровня холецистокинина в крови и антропометрических показателей пациентов с СБЭ подтверждают данные, полученные другими исследователями у пациентов с сахарным диабетом и ожирением [29]. Противоположная направленность корреляционных связей холецистокининемии и антропометрических данных при СБЭ и ПДС свидетельствует о наличии принципиальных отличий в патогенезе разных вариантов ФД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ гастроэнтерологической симптоматики у пациентов с разными вариантами ФД продемонстрировал, что при СБЭ максимальное значение достигается по шкале абдоминальной боли, а интенсивность диспептического синдрома выше при ПДС. Пациенты с ПДС характеризуются большим ростом, объемом бедер и массой безжировой ткани, чем страдающие СБЭ. Концентрация холецистокинина в крови пациентов с СБЭ натощак статистически значимо выше, а с ПДС – ниже, чем у здоровых. После питьевого теста уровень холецистокининемии при СБЭ статистически значимо снизился, при ПДС – повысился, у здоровых – не претерпел динамики. Анализ корреляционных связей ее уровня с антропометрическими показателями продемонстрировал их противоположную направленность при разных вариантах ФД. Выявленные факты подтверждают важную роль данного гормона в патогенезе нарушений гастродуоденальной моторики у пациентов с ФД, определяющих клиническую симптоматику того или иного варианта.

Поступила / Received 28.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.04.2022
Принята в печать / Accepted 21.04.2022

Список литературы / References

1. 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):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. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.Б., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A., Korochanskaya N.B., Lyalyukova E.A., Mokshina M.V. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
3. 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>.
4. Mahadeva S., Yadav H., Everett S.M., Goh K.L. Economic impact of dyspepsia in rural and urban Malaysia: a population-based study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(1):43–57. <https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.1.43>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Баранов С.А., Нечаев В.М., Шутько Ю.О., Супряга И.В., Курбатова А.А. Функциональная диспепсия и методы ее лечения.

- Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):87–90. Режим доступа: <https://rsp.mediar-pess.net/rsp/article/view/2847/1933>.
- Baranov S.A., Nechaev V.M., Shulpekova Yu.O., Supryaga I.V., Kurbatova A.A. Functional dyspepsia and its treatment methods. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):87–90. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-pess.net/rsp/article/view/2847/1933>.
8. 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>.
9. 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>.
10. Шкляев А.Е., Шутова А.А., Бессонов А.Г., Максимов К.В. Особенности проявлений функциональной диспепсии у студентов медицинского вуза различных лет обучения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):24–28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-24-28>.
- Shklyayev A.E., Shutova A.A., Bessonov A.G., Maksimov K.V. Features of manifestations of functional dyspepsia in medical students of various years of study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-24-28>.
11. Simrén M., Vos R., Janssens J., Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(2):G309–315. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00242.2002>.
12. Talley N.J., Ford A.C. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1501505>.
13. Казарин Д.Д., Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Особенности расстройств пищевого поведения у больных хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(4):296–300. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300>.
- Kazarin D.D., Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V. Features of eating disorders in patients with chronic gastritis on the background of type 2 diabetes mellitus. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(4):296–300. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300>.
14. Шкляев А.Е., Григорьева О.А., Мерзлякова Ю.С., Максимов К.В., Казарин Д.Д. Влияние пищевого поведения, распределения жира и физической активности на симптомы функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(3):46–62. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-3-46-62>.
- Shklyayev A.E., Grigorieva O.A., Merzlyakova Yu.S., Maksimov K.V., Kazarin D.D. Influence of eating behavior, fat distribution and physical activity on symptoms of functional gastrointestinal disorders. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;13(3):46–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-3-46-62>.
15. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1220–1229. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00287-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00287-7).
16. Tack J., Piessevaux H., Coulie B., Caenepel P., Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346–1352. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70012-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70012-5).
17. Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Максимов К.В. Коррекция поспрандиального дистресс-синдрома у молодой больной курсовым применением негазированной минеральной воды «Увинская». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):89–93. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93>.
- Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Maksimov K.V. Management of postprandial distress syndrome in a young patient with the course application of still mineral water “Uvinskaya”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):89–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93>.
18. Bratten J., Jones M.P. Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):527–533. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31818e37ab>.
19. Шкляев А.Е., Галиханова Ю.И., Бессонов А.Г., Максимов К.В. Повышение потребления минеральной воды позволяет корректировать психоэмоциональный статус у молодых лиц с избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):18–23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-18-23>.
- Shklyayev A.E., Galikhanova Yu.I., Bessonov A.G., Maksimov K.V. The correction of psychoemotional status in young people with overweight with increased consumption of mineral water. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-18-23>.
20. Riezzo G., Chimenti G., Clemente C., D’Attoma B., Orlando A., Mammone Rinaldi C., Russo F. Colonic Transit Time and Gut Peptides in Adult Patients with Slow and Normal Colonic Transit Constipation. *Biomed Res Int*. 2017;3178263. <https://doi.org/10.1155/2017/3178263>.
21. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):167–183. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
- Kareva E.N., Serebrova S.Yu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):167–183. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/469>.
22. Moran T.H., Chen J., Bi S. Chapter 131 – Cholecystokinin and Satiety Cholecystokinin and satiety. In: Kastin A.J. (ed.). *Handbook of Biologically Active Peptides*. Amsterdam: Academic Press; 2006, pp. 961–968. <https://doi.org/10.1016/B978-012369442-3/50134-3>.
23. Марьянович А.Т., Андреевская М.В. Единый механизм пептидной регуляции мозга и кишки. *Российские биомедицинские исследования*. 2020;5(1):3–11. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Biomedical/Biomed_1_2020_korrekt.pdf.
- Maryanovich A.T., Andreevskaya M.V. A single mechanism of peptide regulation of the brain and intestine. *Russian Biomedical Research*. 2020;5(1):3–11. (In Russ.) Available at: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Biomedical/Biomed_1_2020_korrekt.pdf.
24. Немцов Л.М. Патфизиологическое и клинко-диагностическое значение холецистокинина при билиарной патологии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(4):11–20. Режим доступа: <http://vestnik.vsmu.by/archive/2014/13-4/2014-4-11-20.html>.
- Nemtsov L.M. Pathophysiological and clinical diagnostic significance of cholecystokinin in biliary pathology. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2014;13(4):11–20. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.vsmu.by/archive/2014/13-4/2014-4-11-20.html>.
25. Chaudhri O., Small C., Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1471):1187–1209. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1856>.
26. Verberne A.J., Saita M., Sartor D.M. Chemical stimulation of vagal afferent neurons and sympathetic vasomotor tone. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;41(2-3):288–305. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00269-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00269-2).
27. Буверов А.О. Недооцененная сила. Пляцебо и ноцебо в медицине. *Медицинский совет*. 2020;(4):162–167. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-162-167>.
- Bueverov A.O. Underappreciated power. Placebo and nocebo in medicine. *Meditinskij Sovet*. 2020;(4):162–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-162-167>.
28. Madisch A., Andresen V., Enck P., Labenz J., Frieling T., Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222–232. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0222>.
29. Sirchak Y.S., Stan M.P., Brych V.V. Changes in cholecystokinin level in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of type II diabetes. *Wiad Lek*. 2018;71(2-1):333–336. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729168/>.
30. Van Boxel O.S., ter Linde J.J., Oors J., Otto B., Feinle-Bisset C., Smout A.J., Siersema P.D. Duodenal lipid-induced symptom generation in gastroesophageal reflux disease: role of apolipoprotein A-IV and cholecystokinin. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(4):350–e168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01880.x>.
31. Biberoglu E., Kirbas A., Iskender C., Dirican A., Daglar H., Demirtas C. et al. Disturbed release of cholecystokinin in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):505–511. <https://doi.org/10.1111/jog.12562>.
32. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(4):53–57. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57>.
- Shklyayev A.E., Gorbunov Yu.V. Application of specific and non-specific questionnaires to assess the quality of life of patients with functional bowel pathology. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(4):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57>.
33. Шкляев А.Е., Бендерская Е.Ю., Максимов К.В., Гасанов А.М. Аккомодация желудка: влияние антропометрических факторов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(5). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26790>.
- Shklyayev A.E., Benderskaya E.Yu., Maksimov K.V., Gasanov A.M. Accommodation of the stomach: the influence of anthropometric factors. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26790>.
34. El-Omar E., Penman I., Ardill J.E., McColl K.E. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut*. 1995;36(4):534–538. <https://doi.org/10.1136/gut.36.4.534>.
35. Варванина Г.Г., Винокурова Л.В., Агафонов М.А., Ткаченко Е.В., Дубцова Е.А. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):83–85. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94171>.
- Varvanina G.G., Vinokurova L.V., Agafonov M.A., Tkachenko E.V., Dubtsova E.A. The role of gastrointestinal hormones in the regulation of pancreatic secretion. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):83–85. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94171>.

Информация об авторах:

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, ректор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; shklyaevalleksey@gmail.com

Казарин Даниил Дмитриевич, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, ddkazarin@mail.ru

Шутова Анна Александровна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; annafirst3@mail.ru

Максимов Кирилл Вячеславович, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; maksimovK@mail.ru

Григорьева Ольга Андреевна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Российская Федерация, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; grigoreva_oa@sanmet.ru

Information about the authors:

Aleksey E. Shklyayev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Professor of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; shklyaevalleksey@gmail.com

Daniil D. Kazarin, Assistant of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; ddkazarin@mail.ru

Anna A. Shutova, Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; annafirst3@mail.ru

Kirill V. Maksimov, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; maksimovK@mail.ru

Olga A. Grigoreva, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; grigoreva_oa@sanmet.ru

Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор

И.В. Маев¹, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaev@rambler.ru

Д.Н. Андреев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Ю.А. Кучерявый², <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

Е.Г. Лобанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Д.И. Шефер¹, <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>, Shefer.dana@mail.ru

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

² Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, к. 2

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных патологий ЖКТ и наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах мира. Классическими клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога, отрыжка и регургитация (срыгивание), однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, включая внепищеводные симптомы. Глобальной проблемой ведения больных ГЭРБ на современном этапе развития клинической медицины остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность части пациентов к стандартной терапии с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП). Для оптимизации лечения пациентов с ГЭРБ был разработан продукт принципиально нового класса – эзофагопротектор, состоящий из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Основной целью настоящего обзора являлась систематизация данных об эффективности применения данного эзофагопротектора в лечении пациентов с ГЭРБ. Настоящий систематический обзор, обобщивший результаты 10 исследований с участием 1090 пациентов с ГЭРБ, продемонстрировал, что подключение данного эзофагопротектора к терапии ИПП позволяло повысить эффективность терапии ГЭРБ, а также улучшить частоту симптоматического, эндоскопического и морфологического ответа на лечение. Такая комбинированная терапия способствует оптимизации лечения пациентов с различными фенотипами заболевания, регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также потенцированию репарации слизистой оболочки пищевода. Ранняя имплементация данной тактики в условиях реальной клинической практики необходима для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: эзофагопротектор, изжога, ларингит, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Лобанова Е.Г., Шефер Д.И. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор. *Медицинский совет.* 2022;16(15):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review

Igor V. Maev¹, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormaev@rambler.ru

Dmitry N. Andreev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Yury A. Kucheryavy², <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

Elena G. Lobanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>, e.g.lobanova@mail.ru

Dana I. Shefer¹, <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>, Shefer.dana@mail.ru

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

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

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most widespread gastrointestinal pathologies and the most common reason for seeking medical care at the level of a primary link of public health services in many countries around the world. The classic clinical presentations of GERD are heartburn, belching, and regurgitation (spitting up), but the overall spectrum of GERD symptoms is broader and more heterogeneous in scope, including extraesophageal symptoms. Clinical and/or endoscopic refractoriness of some patients to the standard proton pump inhibitors (PPIs) therapy remains a global challenge in the management of

patients with GERD at the current stage of clinical medicine development. A medicinal product of a fundamentally new class was developed to optimize the treatment of patients with GERD – an esophageal mucosal protectant, which consists of a fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin sulfate dissolved in a bioadhesive carrier (polymerase 407). This review is primarily aimed at systematizing data on the efficacy of the esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with GERD. The systematic review that summarized the results of 10 studies involving 1090 patients with GERD showed that adding this esophageal mucosal protectant to the PPI therapy increased the efficacy of GERD therapy, as well as improved the frequency of symptomatic, endoscopic and morphological response to the treatment. Such combination therapy contributes to the optimization of the treatment of patients with various disease phenotypes, regress of both esophageal and extraesophageal symptoms, and potentiation of repair of the esophageal mucosa. To increase the efficacy of treatment and improve the prognosis of the disease, this approach should be implemented at the early stages of therapy in real clinical practice.

Keywords: esophageal mucosal protectant, heartburn, laryngitis, chondroitin sulfate, hyaluronic acid

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Lobanova E.G., Shefer D.I. Efficacy of an esophageal mucosal protectant in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: systematic review. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(15):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-20-26>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одной из самых распространенных патологий ЖКТ и наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах мира [1–3]. Согласно последним данным Global Burden of Disease Study в период с 1990 по 2017 г. наблюдается значительный рост общемировых зарегистрированных случаев ГЭРБ с 424 млн (95% ДИ: 372–477) до 709 млн (95% ДИ: 626–795) [4]. Недавний метаанализ, обобщивший результаты 102 исследований, продемонстрировал, что глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ: 12,47–15,56) [5]. Классическими клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога, отрыжка и регургитация (срыгивание), однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, включая внепищеводные симптомы, которые зачастую могут приводить к многочисленным диагностическим ошибкам [1–3, 6–8]. Медико-социальное значение ГЭРБ определяется ее главной ролью в развитии предракового состояния известного как пищевод Барретта [1, 2, 9].

Фармакотерапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является золотым стандартом консервативного лечения пациентов с ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных документов и клинических рекомендаций (Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017 г.; Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), 2020 г.; Американская коллегия гастроэнтерологов 2022 г.) [2, 3, 10]. Однако одной из важных проблем ведения больных ГЭРБ на современном этапе развития клинической медицины остается клиническая и/или эндоскопическая рефрактерность части пациентов к ИПП [11, 12]. Согласно дефиниции РГА (2020 г.), термин «рефрактерная ГЭРБ» используется в случае неполного заживления слизистой оболочки пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного курса (4–8 нед.) лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [2]. В литературе общая частота случа-

ев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся частичным или полным сохранением имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП, варьирует и составляет от 10 до 40% [11, 12]. Примерно у 50% пациентов с внепищеводной симптоматикой заболевания не наблюдается терапевтического ответа на лечение ИПП в 8–12-недельный период, а у 15% отмечается лишь частичный ответ [13, 14]. Во многом случаи рефрактерности могут быть обусловлены тем, что ИПП действуют только на патофизиологический вектор, связанный с продукцией соляной кислоты, и не способны уменьшать негативное действие других компонентов рефлюктата (включая пепсин и желчь) по отношению к слизистой оболочке пищевода, а также восстанавливать нарушенную барьерную функцию слизистой, которая наблюдается при различных фенотипах ГЭРБ [15].

Таким образом, оптимальная терапия рассматриваемого заболевания должна быть направлена не только на подавление секреции кислоты, но и на указанные выше патофизиологические механизмы [15]. Для достижения этих целей был разработан продукт принципиально нового класса – эзофагопротектор Альфазокс, состоящий из фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407) [15, 16]. При применении Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода и выступает в качестве механического барьера в отношении детергентных компонентов рефлюктата (соляная кислота и компоненты желчи). Эффективность комбинированной терапии ИПП и Альфазокса была продемонстрирована в ряде ранних независимых исследований [17–19].

Основной **целью** настоящего обзора является систематизация данных об эффективности применения эзофагопротектора Альфазокс в лечении пациентов с ГЭРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) на базе Научной электронной библиотеки. Для «серого» поиска использо-

васлась поисковая система Google (Google.com). В выше-названных базах нами анализировались заголовки и абстракты (аннотации). Анализу подлежали работы, опубликованные в период с января 2000 г. по сентябрь 2022 г. (включительно), включая предопубликованные работы по системе «Online first». Для поиска в MEDLINE/PubMed использовалась следующая комбинация ключевых слов: hyaluronic[Title/Abstract] OR chondroitin[Title/Abstract] AND gerd[Title/Abstract], а также их ближайшие по смыслу аналоги. Поиск в базе данных РИНЦ проводился по следующим запросам с учетом морфологии: «Альфазокс», «эзофагопротектор», «эзофагопротекция».

Критериями включения в систематический обзор были: релевантные оригинальные исследования в периодических рецензируемых изданиях на русском или

английском языке; исследования с применением фиксированного комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата (Альфазокс); исследования на популяции пациентов с ГЭРБ и ее осложнениями. В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась одна.

Два исследователя (А.Д.Н. и Ш.Д.И.) независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировался год публикации, страна, дизайн исследования, исследуемая популяция пациентов с ГЭРБ. Любые разногласия разрешались консенсусом.

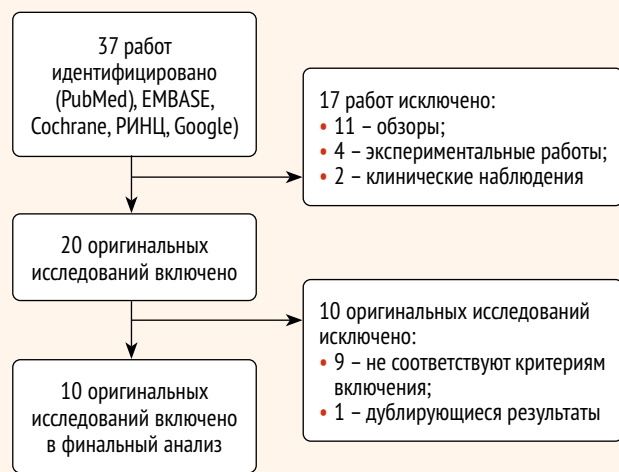
РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск по электронным базам данных выявил 37 опубликованных (в том числе по системе «Online first») работ для последующего анализа. Из них 17 исследований было исключено, т. к. они не являлись оригинальными работами (11 – обзоры; 4 – экспериментальные работы; 2 – клинические наблюдения). Отобранные 20 работ детально анализировались на соответствие критериям включения, после чего 10 исследований было исключено (рисунки). В итоге оставшихся 10 оригинальных исследований, отвечающих критериям, были включены в настоящий систематический обзор [17–24].

В итоговый анализ было включено 10 исследований с участием 1090 пациентов с ГЭРБ (табл. 1), выполненных в России (n = 6) [21–26], в Италии (n = 3) [17–19] и в Польше (n = 1) [20].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2009 г. В. Palmieri et al., проведенном на когорте 40 пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и гастритом, было показано, что в группе пациентов, получающих Альфазокс, наблюдалось более значимое уменьшение

- **Рисунок.** CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований
 ● **Figure.** CONSORT chart detailing the study selection strategy



- **Таблица 1.** Характеристика отобранных исследований
 ● **Table 1.** Characteristics of the selected studies

Исследование, год	Страна	Дизайн	Фенотип	Популяция
Palmieri B. et al. 2009 [17]	Италия	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Эрозивный рефлюкс-эзофагит, гастрит	40
Palmieri B. et al. 2013 [18]	Италия	Рандомизированное перекрестное плацебо-контролируемое	Неэрозивная рефлюксная болезнь	20
Savarino V. et al. 2017 [19]	Италия	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Неэрозивная рефлюксная болезнь	154
Chmielecka-Rutkowska J. et al. 2019 [20]	Польша	Наблюдательное	ГЭРБ с ларингеальной симптоматикой	50
Березина О.И. и соавт. 2021 [21]	Россия	Рандомизированное сравнительное	Эрозивный рефлюкс-эзофагит	40
Матошина И.В. и соавт. 2021 [22]	Россия	Рандомизированное сравнительное	Эрозивный рефлюкс-эзофагит	60
Кучерявый Ю.А. и соавт. 2021 [23]	Россия	Проспективное сравнительное	ГЭРБ	60
Кучерявый Ю.А. и соавт. 2021 [24]	Россия	Ретроспективное сравнительное	ГЭРБ с пищеводом Барретта	39
Бакулина Н.В. и соавт. 2022 [25]	Россия	Рандомизированное сравнительное	Эрозивный рефлюкс-эзофагит	81
Кучерявый Ю.А. и соавт. 2022 [26]	Россия	Наблюдательное	ГЭРБ с внепищеводной симптоматикой	546

оценки выраженности симптомов (в баллах), чем в группе плацебо. По данным эндоскопического исследования (выполненного до и после лечения), выявлено уменьшение явлений воспаления и улучшение процесса заживления слизистой оболочки пищевода в группе, получавших Альфакокс [17].

В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании 2013 г. B. Palmieri et al. на популяции пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ($n = 20$) показано, что в группе Альфакокса получено значимо более низкое абсолютное значение индекса суммарной оценки интенсивности симптомов (SSSI) по сравнению с группой плацебо (от $4,5 \pm 1,4$ до $1,8 \pm 2,2$ и от $4,0 \pm 2,1$ до $3,4 \pm 1,9$ соответственно, $p < 0,01$) независимо от последовательности рандомизации. При этом полный регресс изжоги достоверно чаще наблюдался на фоне терапии Альфакоксом (52% пациентов по сравнению с 12% в группе плацебо, $p = 0,01$) [18].

В крупном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2017 г. V. Savarino et al., целью которого являлась оценка эффективности комбинированного применения Альфакокса и ИПП у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ($n = 154$) в период наблюдения 14 дней, продемонстрировано, что уменьшение общей выраженности симптомов на 3 балла по шкале Лайкерта наблюдалось у значимо большего процента пациентов, получавших Альфакокс, по сравнению с плацебо ($p = 0,010$). Помимо этого, согласно результатам оценки качества жизни пациентов (с помощью опросника SF36), показано статистически значимое преимущество Альфакокса по сравнению с плацебо по показателю общего состояния здоровья ($p = 0,0101$) и социального функционирования ($p = 0,0206$) [19].

В наблюдательном исследовании J. Chmielecka-Rutkowska и соавт. в 2019 г. была продемонстрирована эффективность Альфакокса в рамках лечения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, обусловленными ларингофарингеальным рефлюксом (ЛФР). В работу было включено более 50 пациентов с ларингеальной симптоматикой и верифицированным при помощи фиброоптической ларингоскопии ЛФР. Все пациенты принимали Альфакокс по 4 раза в день в течение 2 нед., при этом 47% из них в комбинации с ИПП. Согласно полученным результатам, выраженность симптоматики и ларингоскопических признаков ЛФР, оцениваемых по валидизированным шкалам RSI и RFS, значительно регрессировали на фоне терапии Альфакоксом. Пациенты, получавшие комбинацию Альфакокса с ИПП, отмечали более выраженную динамику купирования симптоматики заболевания. По всей видимости, при применении Альфакокса протективный слой препарата, покрывающий слизистую оболочку гортани, защищает ее от повреждающих факторов (соляная кислота, пепсин) и ускоряет процесс заживления и регенерации [20].

Эффективность стратегии комбинированной терапии ГЭРБ с применением ИПП и Альфакокса была убедительно продемонстрирована и в российской практике на популяциях пациентов с эрозивной формой заболевания.

Так, в рандомизированном исследовании О.И. Березиной и соавт. в 2021 г. в группе, принимавшей ИПП и Альфакокс, отмечена достоверно более выраженная тенденция к ускоренному купированию симптоматики заболевания (изжога, отрыжка и дисфагия). При этом к 28-му дню наблюдения комбинированная терапия позволяла добиться 100% показателя эпителизации эрозий пищевода, тогда как в группе, получавшей монотерапию, эрозии сохранялись у 25% пациентов [21].

Аналогичные результаты были показаны в рандомизированном исследовании И.В. Матошиной и соавт. в 2021 г. на популяции 60 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (стадия рефлюкс-эзофагита C/D). При этом было продемонстрировано, что применение комбинированной терапии с использованием ИПП и Альфакокса позволило добиться более существенного улучшения качества жизни пациентов по всем показателям опросника SF-36 в сравнении с монотерапией ИПП. Кроме того, у 10% пациентов основной группы была достигнута эндоскопическая ремиссия, а у 90% – констатировалось уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита до стадии A/B, тогда как в группе монотерапии ИПП случаев эндоскопической ремиссии не зафиксировано, а уменьшение стадии рефлюкс-эзофагита описано лишь у 80% больных. Анализ морфологии слизистой оболочки пищевода и уровня экспрессии клаудина-1 до и после лечения показал, что в группе, получавшей комбинированную терапию с применением ИПП и Альфакокса, более часто наступала гистологическая ремиссия с увеличением индекса метки клаудина-1, что говорит о тенденции к восстановлению барьерной функции эпителия пищевода [22].

В проспективное сравнительное исследование Ю.А. Кучерявого и соавт. в 2021 г. было включено 60 пациентов с ГЭРБ, которым в силу разных причин требовалась отмена ИПП в течение 2 нед. Исследователями сформировано 2 группы по 30 человек, дифференцированных по методу купирования рецидива изжоги – монотерапия антацидами по требованию или Альфакокс 10 мл 4 раза в день в комбинации с антацидом по требованию. К окончанию 2-недельного периода наблюдения частота рецидива симптоматики в 1-й группе составила 36,7%, тогда как во 2-й группе – 13,3%. Применение эзофагопротектора Альфакокса способствовало достоверному регрессу риска рецидива изжоги (ОШ 0,2657, 95% ДИ: 0,07328–0,9637; $p = 0,0438$) в сравнении с группой пациентов, которая получала только антациды в режиме «по требованию». При анализе популяции пациентов, у которых произошел рецидив симптоматики, было продемонстрировано, что среднее количество эпизодов изжоги в 1-й группе составило 6,18 (95% ДИ: 4,1930–8,1706), а у пациентов 2-й группы – 4,50 (95% ДИ: 0,7121–8,2879) [23].

Ретроспективное исследование Ю.А. Кучерявого и соавт. 2021 г., целью которого было оценить эффективность эзофагопротекции в прикрытии коротких периодов отмены поддерживающей терапии ИПП у пациентов с пищеводом Барретта, показало, что в проанализированной когорте ($n = 39$) не было выявлено достоверных различий между группами (постоянный прием ИПП без Альфакокса или

● **Таблица 2.** Альфазокс: действующие вещества [15]
 ● **Table 2.** Alfasoxx: active ingredients [15]

Вещество	Функция
Гиалуроновая кислота	Репарация слизистой; противовоспалительное действие; индукция экспрессии белков плотных контактов ZO-1
Хондроитин сульфат	Противовоспалительное и антиоксидантное действие; инактивация пепсина
Полоксамер 407	Пролонгация высвобождения других веществ; биоадгезия к слизистой

использование Альфазокса в качестве терапии прикрытия краткосрочных периодов отмены ИПП) по средней длине сегмента пищевода Барретта, количеству пациентов с длинным сегментом, степени дисплазии и количеству рецидивов эрозивного эзофагита [24].

Рандомизированное сравнительное исследование Н.В. Бакулиной и соавт. (2022 г.) подтвердило эффективность комбинации ИПП и Альфазокса на популяции пациентов с эрозивной формой ГЭРБ ($n = 81$). Так, через 4 недели лечения по результатам контрольной ЭГДС полное заживление эрозий слизистой оболочки пищевода наблюдалось у 95,1% пациентов группы комбинированной терапии и только у 82,1% пациентов контрольной группы. Помимо этого, после лечения в группе, получавшей ИПП и Альфазокс, отмечалась значимо меньшая частота возникновения ($p < 0,01$) и выраженности изжоги ($p < 0,01$) [25].

Недавно завершённое многоцентровое наблюдательное исследование Ю.А. Кучерявого и соавт. в крупной популяции пациентов с внепищеводной симптоматикой ГЭРБ ($n = 546$) продемонстрировало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов. Согласно полученным результатам по завершении исследования у 42,7% (95% ДИ: 38,5–46,9) отмечалось полное исчезновение экстраэзофагеальных симптомов ГЭРБ (опросник RSI = 0 баллов). При сравнении средних значений суммарного балла RSI до и после лечения также был отмечен статистически значимый регресс с 13,8 балла (95% ДИ: 13,2–14,4) на визите 1 до 2,0 балла (95% ДИ: 1,8 – 2,2) на визите 2. Полученные результаты показали, что доля пациентов, принимавших антацид-содержащие препараты на визите 1, значимо сократилась с 58,2% (95% ДИ: 54,0–62,4) до 15,2% (95% ДИ: 12,1–18,3) к визиту 2 [26].

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЭРБ характеризуется широкой глобальной распространенностью и значительным снижением качества жизни пациентов, а также является основным фактором риска развития предраковой патологии – пищевода Барретта [1, 2, 27]. На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ИПП является золотым стандартом консервативного лечения ГЭРБ, однако в целом ряде случаев монотерапия ИПП оказывается неэффективной, что зачастую детерминировано ограниченным фар-

макологическим воздействием данного класса препаратов (исключительно снижение продукции соляной кислоты в желудке) [27–32]. Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [2, 15]. Альфазокс обволакивает слизистую оболочку пищевода и выступает в качестве механического барьера в отношении detergentных компонентов рефлюктата (соляная кислота и компоненты желчи), способствуя репарации слизистой и регрессу воспалительных явлений и повышенной проницаемости (табл. 2) [15, 16]. Эффективность препарата была впервые продемонстрирована в рамках экспериментального исследования *ex vivo*. Так, перфузия Альфазокса в просвет пищевода способствовала предотвращению повышения проницаемости слизистой оболочки пищевода, индуцированного соляной кислотой и/или пепсином [33].

Проведенные исследования, результаты которых были обобщены в настоящем систематическом обзоре, убедительно показали, что подключение Альфазокса к терапии ИПП позволяло повысить эффективность терапии ГЭРБ, а также улучшить частоту симптоматического, эндоскопического и морфологического ответа на лечение [19–22, 25, 26]. Помимо этого, недавние работы ретроспективного и проспективного дизайна, выполненные в когортах пациентов с ГЭРБ и/или пищеводом Барретта, показали, что использование эзофагопротектора Альфазокса способствует снижению риска рецидива симптомов рефлюкса у больных, требующих временную отмену терапии ИПП, а также минимизирует риск прогрессирования пищевода Барретта при использовании данной тактики [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящий систематический обзор продемонстрировал, что добавление Альфазокса к стандартной терапии с применением ИПП способствует оптимизации лечения пациентов с различными фенотипами ГЭРБ, регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также потенцированию репарации слизистой оболочки пищевода. Ранняя имплементация данной тактики в условиях реальной клинической практики необходима для повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболевания.



Поступила / Received 01.09.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2022
 Принята в печать / Accepted 16.09.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 33 с. Режим доступа: <https://medknigagiserv.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. *Diseases of the Esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 33 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigagiserv.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0012672.pdf>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246941/>.
5. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>.
6. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M. et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(9):827–838. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1645593>.
7. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., Ferro A., Barutta F., Beccuti G. et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2559. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>.
8. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Andreev D.N., Lyamina S.V., Sokolov F.S. et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):126. <https://doi.org/10.3390/dj10070126>.
9. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321365>.
10. 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>.
11. Roman S., Mion F. Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:99–103. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.09.001>.
12. Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.003>.
13. Yadlapati R., Pandolfino J.E., Lidder A.K., Shabeeb N., Jaiyeola D.M., Adkins C. et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1517–1524. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.145>.
14. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrlas 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>.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
16. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Pellegatta G., Coppo C., Brunacci M. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):585–591. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0187>.
17. Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med*. 2009;9(4):219–225. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-9-364.pdf>.
18. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D., Rottigni V., Fistetto G., Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272–3278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379055/>.
19. Savarino V., Pace F., Scarpignato C., Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631–642. <https://doi.org/10.1111/apt.13914>.
20. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroitynu w leczeniu pacjentów z refluksiem krtniowo-gardłowym. *Otolaryngol Pol*. 2019;73(6):38–49. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5776>.
21. Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):32–39. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39>.
Berezina O.I., Valitova E.R., Byistrovskaya E.V., Bordin D.S. Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39>.
22. Матюшина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):366–372. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372>.
Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(6):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372>.
23. Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Дичева Д.Т. Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, которым требуется временная отмена антисекреторной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(16):26–30. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-26-30>.
Kucheryavyy Yu.A., Movtaeva P.R., Andreev D.N., Shaburov R.I., Dicheva D.T. Reduction of the Risk of Relapse of Symptoms When Using Esophagoprotector in Patients Requiring Temporary Cancellation of Antisecretory Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(16):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-16-26-30>.
24. Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Зайратьянц О.В., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И., Баркалова Е.В., Маев И.В. Эффективность эзофагопротекции при коротких периодах отмены поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с пищеводом Баррета. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):417–421. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.5.200895>.
Kucheryavyy Yu.A., Movtaeva P.R., Zayratyants O.V., Andreev D.N., Shaburov R.I., Barkalova E.V., Maev I.V. Efficacy of esophagoprotection with short periods of withdrawal of maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):417–421. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.5.200895>.
25. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Топалова Ю.Г., Ильчишина Т.А., Васильев Р.В. Эзофагопротективная терапия у пациентов с эрозивным эзофагитом. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):985–991. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201828>.
Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Topalova Yu.G., Ilchishina T.A., Vasiliev R.V. Esophageal mucosa protection therapy in patients with erosive esophagitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):985–991. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201828>.
26. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ерёмина Е.Ю., Гильманов А.А., Назарова О.В., Сиднева Е.А., Топалова Ю.Г. Эффективность использования эзофагопротектора в рамках лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводной симптоматикой: открытое наблюдательное многоцентровое исследование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4).
Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Eremina E.Yu., Gilmanov A.A., Nazarova O.V., Sidneva E.A., Topalova Yu.G. Efficiency of an esophageal mucosal protectant in the treatment of gastroesophageal reflux disease with extraesophageal symptoms: an open, observational, multicenter study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4). (In Russ.)

27. 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;(7):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
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;(7):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
28. 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>.
Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. Approaches to the personalized treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
29. Lichtenstein G.R. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(7):295. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602891>.
30. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.
Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazyulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal Reflux: Clinical Significance and Approaches to Therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.
31. 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>.
32. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
33. Tang M., Dettmar P., Batchelor H. Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury. *Int J Pharm*. 2005;292(1–2):169–177. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.039>.

Информация об авторах:

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

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

Шефер Дана Игоревна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Shefer.dana@mail.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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

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

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

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

Dana I. Shefer, Medical Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Shefer.dana@mail.ru

Современные возможности повышения эффективности эрадикационной терапии на клиническом примере

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

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

Резюме

На сегодняшний день одной из значимых и актуальных проблем гастроэнтерологии считается инфекция *Helicobacter pylori*, которая является одним из самых распространенных возбудителей хронических инфекций у человека. Проблемы ее диагностики и в большей степени терапии продолжают оставаться предметом многочисленных дискуссий, консенсусов и рекомендаций. Достаточно остро стоят вопросы эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, учитывая особенности самого микроорганизма, растущую антибиотикорезистентность и снижение приверженности пациентов к терапии. Выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей, включающих показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину и нитроимидазолу, вследствие чего в ряде стран разрабатываются региональные рекомендации. Вместе с тем суммарные данные о резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России не позволяют говорить о высоких показателях данной проблемы в стране. Следовательно, кларитромицин может использоваться в терапии первой линии как эффективный компонент эрадикационной терапии. Важной мерой повышения эффективности эрадикации *H. pylori* является повышение приверженности пациентов к терапии, которая заключается в беседе с больным, предоставлении полной информации о заболевании, его осложнениях, необходимости выполнения всех рекомендаций и приема назначенных препаратов, ведение дневника пациента и, при необходимости, телефонный контакт с больным. Кроме того, повлиять на комплаентность, повысив ее, возможно назначением фиксированной комбинации препаратов в одной упаковке. Примером такого подхода является комбинация омепразола, кларитромицина и амоксициллина. В данной статье представлен небольшой обзор литературы по причинам неуспешной эрадикации *H. pylori*, рассмотрены возможные пути ее повышения, а также проведен разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, антибиотикорезистентность, приверженность к терапии, фиксированные препараты

Для цитирования: Пахомова И.Г. Современные возможности повышения эффективности эрадикационной терапии на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2022;16(15):28–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-28-34>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern opportunities to improve the effectiveness of eradication therapy on a clinical case

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

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

Abstract

Today, one of the significant and urgent problems of gastroenterology is *Helicobacter pylori* infection, which is one of the most common causative agents of chronic infections in humans. The problems of its diagnosis, and to a greater extent therapy, continue to be the subject of numerous consensuses and recommendations. The effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy is quite acute, taking into account both the characteristics of the microorganism itself, the growing antibiotic resistance and the decrease in patients' adherence to therapy. The choice of treatment regimen is determined by a number of regional characteristics, including indicators of *H. pylori* resistance to clarithromycin and nitroimidazole, as a result of which regional recommendations are being developed in a number of countries. At the same time, the summary data on the resistance of *H. pylori* to clarithromycin in Russia do not allow us to speak about high rates of this problem. Therefore, clarithromycin can be used in first-line therapy as an effective component of eradication therapy. At the same time, an important measure to improve the effectiveness of *H. pylori* eradication is to increase the adherence of patients to therapy, which consists in talking with the patient, providing complete information about the disease, its complications, the need to follow all recommendations and taking prescribed drugs, keeping a patient diary, and, if necessary, telephone contact with the patient. In addition, it is possible to influence compliance by increasing it by prescribing a fixed combination of drugs

in one package. An example of this approach is the drug combination of omeprazole, clarithromycin and amoxicillin. This article presents a small review of the literature on the reasons for unsuccessful *H. pylori* eradication, considers possible ways to improve it, and analyzes a clinical case with a discussion of rational pharmacocorrection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, antibiotic resistance, adherence to therapy, fixed drugs

For citation: Pakhomova I.G. Modern opportunities to improve the effectiveness of eradication therapy on a clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-28-34>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*, а также повышение ее эффективности является одной из значимых и актуальных проблем гастроэнтерологии. Общеизвестно, что инфекция *H. pylori* – один из самых распространенных возбудителей хронических инфекций у человека, частота встречаемости которой составляет 25–40% у населения развитых стран Европы и Северной Америки, в Восточной Европе и Латинской Америке диапазон колеблется в пределах 40–80%, а в развивающихся странах Азии и Африки – около 80–90% [1, 2].

Актуальность инфекции *H. pylori*, ее диагностические и терапевтические аспекты подтверждаются многочисленными консенсусами, рекомендациями, метаанализами. Наиболее известным и значимым является Маастрихтский консенсус Европейской исследовательской группы по изучению *H. pylori* (созданной еще в 1987 г.). Последний консенсусный документ – Маастрихт VI / Флорентийское соглашение – опубликовано в 2022 г. [3]. Как и в предыдущей версии, в данном документе подчеркивается, что выбор лечебного режима определяется рядом региональных особенностей, включающих показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину и нитроимидазолу, а также сделан акцент на определении чувствительности к антибиотикам, вследствие чего в ряде стран разрабатываются региональные рекомендации. В Российской Федерации таким документом являются Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, последняя версия которого опубликована в 2018 г. [4].

Одной из важных проблем ведения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями является снижение эффективности антихеликобактерной терапии. Согласно современным критериям эффективности, предложенным D. Y. Graham et al. [5], эрадикацию *H. pylori* следует оценивать как отличную при эффективности ≥95%, хорошую – ≥90%, приемлемую – 85–89%, неприемлемую – <85%. Вместе с тем за последнее десятилетие отмечено общемировое снижение процента успешной эрадикации при использовании стандартной тройной схемы терапии (ингибитор протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин), в том числе и в России. Согласно данным на 2018 г., эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* в России составляет в среднем 74,3% [6].

Целью данной публикации является представить данные обзора литературы по причинам неуспешной эрадикации *H. pylori*, рассмотреть возможные пути ее повыше-

ния, а также провести разбор клинического случая с обсуждением рациональной фармакокоррекции с акцентом на повышение приверженности пациентов к антихеликобактерной терапии.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI*

Как уже было отмечено, за последнее десятилетие отмечено общемировое снижение процента успешной эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной тройной схемы терапии (ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин, кларитромицин), что может объясняться различными причинами.

Одной из причин безуспешности антихеликобактерной терапии является приобретенная в результате генетических мутаций резистентность, что может объясняться высокой частотой встречаемости штаммов *H. pylori*, в геноме которых присутствуют мутации, кодирующие устойчивость микроба к антибиотику (в первую очередь к кларитромицину), а также частым использованием генериков кларитромицина, не обладающих такой же терапевтической эффективностью как оригинальный препарат [7].

Вместе с тем и фенотипическая (обратимая, негенетическая) устойчивость также имеет важное значение [8]. Данная причина обусловлена некоторыми свойствами *H. pylori* и особенностями ее взаимодействия со слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки при сохранении чувствительности *H. pylori* к применяемым антибиотикам.

Кроме того, получены данные, что инфекция *H. pylori* способна выживать внутри фагоцитов, блокируя бактерицидные молекулы. Данные изменения приводят к снижению цитотоксичности нейтрофилов и незавершенности фагоцитоза, вследствие чего эти клетки могут служить источником рецидива инфекции по окончании неуспешной антихеликобактерной терапии. Отмечается внутриклеточная локализация *H. pylori* и инвазия в эпителиальные клетки с формированием вакуолей [9].

Важное значение имеет и тот факт, что инфекция *H. pylori* обладает способностью обитать в слое пристеночной слизи, образовывать неактивные кокковые формы и биопленки, приобретать резистентность к обмену генетической информацией с помощью плазмид или внеклеточной ДНК, а также выводить токсические вещества из микробной клетки с помощью специальных эффлюкс-помп [8, 10–13].

Учитывая данные литературы, а также анализ последних Маастрихтских соглашений, значимыми причинами

снижения эффективности эрадикационных схем считается рост антибиотикорезистентности и низкая приверженность (комплаентность) пациентов к лечению, а именно несоблюдение рекомендаций по приему препаратов, их дозировок и длительности приема [14–16].

Возможные пути повышения эффективности эрадикации *H. pylori*

В качестве мер, повышающих эффективность эрадикационной терапии, предлагаются следующие [3, 4, 17–19]:

1. Рекомендуемая продолжительность всех схем лечения инфекции *H. pylori* должна составлять 14 дней. Минимальная продолжительность 10 дней может быть назначена в тех случаях, если исследования, проведенные в данном регионе, подтвердили ее высокую эффективность.
Рекомендуемая продолжительность тройной терапии с ИПП и кларитромицином должна составлять 14 дней. (Качество доказательств В – среднее, сила рекомендации 1 – настоятельная.)
2. Применение ИПП в двойной дозе.
Использование высоких доз ИПП 2 раза в день повышает эффективность тройной терапии. (Качество доказательств С – низкое, сила рекомендации 2 – слабая.)
3. Добавление к стандартной тройной эрадикационной терапии висмута трикалия дицитрата (бактерицидный эффект висмута трикалия дицитрата по отношению к *H. pylori*, цитопротективные свойства соли висмута, отсутствие резистентности штаммов *H. pylori*).
4. Включение в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* пробиотика, что приводит к снижению частоты возникновения нежелательных явлений, включая развитие *C. difficile*-ассоциированной болезни, и, как следствие, к повышению эффективности эрадикации *H. pylori*.
Некоторые пробиотики эффективны в снижении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных терапией по эрадикации *H. pylori*. (Качество доказательств А – высокое, сила рекомендации 2 – слабая.)
Некоторые пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикационную терапию *H. pylori* за счет снижения побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков. (Качество доказательств В – среднее, сила рекомендации 2 – слабая.)
5. Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* (описано снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при воздействии ребамипида, препарат обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта благодаря стимулированию синтеза простагландинов и ингибированию продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов).
6. Повышение приверженности (комплаентности) пациентов эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.
Приверженность пациентов к лечению рассматривается как важнейший фактор эффективности эрадикационной терапии. При этом, важно подчеркнуть, что

отсутствие комплаентности может быть причиной неудачи при наличии чувствительных к назначенным антибиотикам штаммов *H. pylori* и развития антибиотикорезистентности.

Снижение приверженности пациентов к эрадикационной терапии *H. pylori*

Приверженность к терапии определяется сложностью многокомпонентного лечения, его продолжительностью и эффективностью, возникновением нежелательных явлений, мотивацией пациента и врача, полнотой информирования больного.

Несоблюдение пациентом приема препаратов в схеме эрадикационной терапии существенно снижает ее эффективность. Даже после однократного пропуска приема хотя бы одного из компонентов схемы, ее эффективность может снизиться на 14,3% [20]. Согласно данным D.Y. Graham et al., полученным еще в 1992 г., эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов, которые приняли более 60% назначенных лекарственных препаратов, соответствовала результатам 2-недельного курса эрадикационной терапии и составила 96%, а у пациентов, нарушавших режим лечения, – 69% [21].

По результатам другого исследования J. Wermeille et al. так же можно отметить тот факт, что существенно более высокая эффективность (69,9%) эрадикационной (трехкомпонентной) схемы отмечалась у пациентов с высокой приверженностью к терапии (приняли более 85% рекомендованных доз) по сравнению с теми пациентами, кто не соблюдал предписанные рекомендации (приняли менее 85% рекомендованных доз), показатель которых был лишь 33% [22].

Пациенты, получающие эрадикационную терапию амбулаторно, более склонны к самостоятельной отмене или пропуску приема препаратов (чаще из-за побочных эффектов), чем находящиеся в стационаре [22].

Важно подчеркнуть и тот факт, что помимо снижения эффективности лечения низкая приверженность к эрадикационной терапии может приводить к селекции лекарственно-устойчивых штаммов. После неуспешной терапии первой линии резистентность *H. pylori* к кларитромицину достигает значений в 57% штаммов [23].

Основными методами повышения приверженности пациентов к эрадикационной терапии *H. pylori* считаются: индивидуальная работа с пациентом, создание у больного правильной мотивации, предоставление полной информации о лечении и контроль за его соблюдением. Благодаря таким простым мерам, как подробные разъяснения пациентам важности достижения эффективной эрадикации *H. pylori* для улучшения здоровья и профилактики рака желудка, принципов уничтожения бактерии, важности приема всех препаратов, схемы, времени и продолжительности приема лекарственных средств, информирование о возможных побочных эффектах терапии, о профилактике повторного инфицирования, предоставление листовки с этой информацией и ведение дневника приема лекарственных препаратов, а также, по возможности, дополнительное телефонное консультирова-

ние, позволяют повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* свыше 90% [24]. В исследовании российских коллег из Сибири применение описанных выше мер позволило увеличить приверженность и, соответственно, эффективность эрадикации *H. pylori* до 86% (против 74,9% у пациентов с рутинным назначением препаратов) [25].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В качестве практической иллюстрации рационального подхода к ведению пациента, нуждающегося в эрадикационной терапии *H. pylori*, приводится клинический пример.

Пациент К. 67 лет обратился с жалобами на периодический дискомфорт, иногда чувство тяжести в эпигастрии через 15–20 мин после еды, периодически ощущение легкой тошноты после приема пищи. Аппетит сохранен. В весе стабилен. Со стороны других органов и систем жалоб не предъявлял.

Из анамнеза: около 5 лет назад в плановом порядке выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), согласно заключению которой выявлен хронический антральный гастрит с единичными точечными эрозиями и очагами атрофии в антральном отделе, быстрый уреазный тест слабоположительный (НР+) (со слов пациента, был произведен забор одного биоптата). По УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря, «хлопья» при перемене положения тела. Лабораторные показатели – без значимых отклонений.

Был проконсультирован терапевтом по месту жительства, рекомендован прием пантопразола и висмута трикалия дицитрат в течение 1 мес. Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* не проводилась (со слов пациента, врачом было сказано, что инфекции *H. pylori* «мало» и лечить не нужно). В дальнейшем не обследовался. Вышеописанные жалобы отмечает в течение последних 3 мес. до настоящего обращения, обратился по настоятельной просьбе супруги.

Сопутствующая патология: пациент страдает ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим кардиосклерозом, пароксизмальной формой мерцательной аритмии (эпизоды бывают редко), гипертонической болезнью 2-й стадии (артериальная гипертензия контролируется медикаментозно, целевые значения АД достигнуты), риск сердечно-сосудистых осложнений высокий, гиперлипидемия. Наблюдается у кардиолога, получает валсартан Н80, бисопролол 5 мг/сут, аторвастатин 10 мг.

Пациент – курильщик со стажем 45 лет, выкуривает до 10 сигарет в день, алкоголь употребляет, со слов, в небольшом количестве по праздникам. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: родной дядя – рак желудка, бабушка – рак молочной железы.

При настоящем обращении выполнены все необходимые методы обследования. В анализах крови значимых отклонений не выявлено. По ЭКГ без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим результатом, единичные суправентрикулярные экстрасистолы. Проконсультирован кардиологом, рекомендовано дополнить

терапию клопидогрелем 75 мг/сут. По данным УЗИ органов брюшной полости – деформация желчного пузыря в области шейки, единичный полип 0,4 см, аваскулярный, стеатоз печени.

По данным *видеоэзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС): пищевод свободно проходим, слизистая гладкая, розовая. Зубчатая линия ровная, на 40 см от резцов. Пищеводно-желудочный переход расположен на уровне ножек диафрагмы. Тонус нижнего пищеводного сфинктера сохранен.

Желудок правильной формы, в просвете небольшое количество прозрачной пенистой желчи. Перистальтика активная. Складки средней высоты, извитые, хорошо направляются воздухом. Слизистая ярко-розовая, гладкая, эластичная, в антральном отделе с очаговой гиперемией, атрофией желез и множественными плоскими очагами кишечной метаплазии. Выполнена стандартная многофокусная биопсия из пяти типичных точек. Привратник округлой формы, смыкается полностью.

Луковица двенадцатиперстной кишки округлой формы, слизистая ярко-розовая, бархатистая, эластичная. Постбульбарный отдел не изменен, слизистая розовая, в просвете небольшое количество прозрачной пенистой желчи. БДС расположен в типичном месте, не увеличен.

Заключение: «Эритематозная гастропатия с очаговой атрофией и очаговой кишечной метаплазией. По сравнению с предыдущим исследованием, визуально – атрофия менее выражена».

Учитывая наличие ранее выявленной инфекции *H. pylori*, пожилой возраст пациента, анамнез рака желудка у кровного родственника (родной дядя) – при проведении ЭГДС была выполнена биопсия по OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), произведен забор 5 биоптатов. Согласно полученному заключению, имеет место хронический *H. pylori*-ассоциированный (положительный результат на *H. pylori* в теле и в антральном отделе) атрофический мультифокальный гастрит, стадия III, степень IV.

Результаты обследования на антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла (назначено для исключения аутоиммунного гастрита) – без отклонений от нормы.

Пациенту в обязательном порядке было рекомендовано проведение эрадикационной терапии в течение 14 дней препаратом Пилобакт АМ, принимать в утренний прием перед едой содержимое части «утро» полностью и в вечерний прием аналогично с частью «вечер». Кроме того, с пациентом проведена беседа о его заболевании, о возможных осложнениях заболевания и необходимости проведения назначенной терапии, о необходимости ведения дневника, где нужно записывать принимаемые препараты, с четким акцентом на прием без пропусков. Пациент сообщил, что будет следовать всем рекомендациям.

Для минимизации возможного риска развития побочных эффектов на фоне приема антибиотиков пациенту был рекомендован прием пробиотического комплекса (синбиотика) Флориоза 1 саше в день в обед, что условно может повысить эффективность назначенной антихеликобактерной терапии.

Через 14 дней после проведения эрадикационной терапии пациент сообщил, что дискомфорта и тошноты не испытывает, назначенную терапию перенес хорошо. После окончания приема Пилобакта АМ пациенту назначен препарат висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день в течение 1 мес.

Контроль эффективности эрадикационной терапии выполнил через 4 нед. после окончания приема висмута трикалия дицитрата 13С-уреазным дыхательным тестом, результат отрицательный.

Через год выполнена ЭГДС с оценкой гастрита по OLGA, где отмечалась положительная динамика: степень гастрита II, стадия II, *H. pylori* не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя данный клинический случай, хотелось отметить, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит (который служит фоном в первую очередь для рака желудка) является показанием для проведения эрадикационной терапии. Максимальный профилактический эффект эрадикации *H. pylori* достигается при отсутствии атрофических изменений слизистой оболочки желудка, т.е. на стадии поверхностного гастрита [3, 4].

У пациента при выполнении плановой ЭГДС за 5 лет до настоящего обращения с высокой долей вероятности уже имел место атрофический гастрит (биопсия по OLGA или гастропанель не выполнялись, описания эндоскопического протокола недостаточно для постановки диагноза атрофического гастрита). Диагностика инфекции *H. pylori* была выполнена быстрым уреазным тестом, что допускается для первичной диагностики [26]. Однако при ЭГДС был выполнен забор только одного биоптата из антрального отдела, тогда как для более информативной диагностики инфекции *H. pylori* необходимо выполнение быстрого уреазного теста с получением двух биоптатов: из антрального отдела и тела желудка [4, 27].

Кроме того, врач-терапевт оценил результат быстрого уреазного теста неверно, не назначил другой вариант тестирования (13С-уреазный дыхательный тест) для подтверждения *H. pylori*-ассоциированного статуса пациента. В результате пациенту не была назначена эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

Выявленные морфологические изменения у пациента при настоящем обращении, а именно – тяжелая атрофия (OLGA III/IV) в контексте гастрита, вызванного *H. pylori*, сопряжена с высоким риском развития рака желудка. Данная ситуация требует обязательного проведения эрадикационной терапии и, желательно, успешной (эффективной) уже на этапе терапии первой линии. Известно, что эрадикация *H. pylori* может уменьшить атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита в неопластические поражения у части пациентов [3].

Учитывая пожилой возраст пациента, коморбидный фон, прием других необходимых препаратов, было принято решение о проведении эрадикационной терапии

препаратом Пилобакт АМ. Каждый стрип, содержащий таблетки и капсулы набора Пилобакт АМ, рассчитан на один день лечения и состоит из двух частей: красной с надписью «утро» и синей с надписью «вечер»¹. В утренний прием перед едой следует принимать содержимое части «утро» полностью (одну капсулу омепразола, одну таблетку кларитромицина и две капсулы амоксициллина). В вечерний прием перед едой следует принимать содержимое части «вечер» полностью (одну капсулу омепразола, одну таблетку кларитромицина и две капсулы амоксициллина). Данный вариант препарата дает возможность пациенту не ошибиться с утренним и вечерним приемами и теми лекарственными формами, которые необходимо принимать, что позволяет повысить приверженность к лечению. Удобство применения набора для эрадикации Пилобакт АМ помогает повысить приверженность пациента терапии, тем самым увеличивая эффективность эрадикационной схемы 1-й линии до 97% [28].

В состав Пилобакта АМ входит кларитромицин, который является важной частью эрадикационной терапии 1-й линии. Кларитромицин обладает способностью разрушать матрикс бактериальных биопленок *H. pylori*, тем самым значительно увеличивая его проницаемость для антибактериальных средств. Одновременное назначение кларитромицина и омепразола улучшает фармакокинетические свойства кларитромицина: среднее значение *Stax* увеличивается на 10%, минимальная концентрация – на 15% по сравнению с теми же показателями при монотерапии кларитромицином. Концентрация кларитромицина в слизистой желудка при одновременном назначении его с омепразолом так же повышена. Кларитромицин достигает концентраций в секрете желудка, в 2–4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию [29, 30]. И амоксициллин, и кларитромицин, и омепразол производства компании Sun Pharma, входящие в состав набора для эрадикации Пилобакт® АМ, зарегистрированы в Orange Book FDA².

Учитывая тот факт, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину в мире растет, но при этом данный антибиотик является единственным эффективным макролидом в схемах эрадикации, вопрос о его назначении должен решаться с учетом региональной резистентности [3]. Результаты российских исследований суммарно показывают, что средний уровень резистентности 650 штаммов *H. pylori*, выявленных в различных регионах России за последние 10 лет, к кларитромицину составил 8,3%, к метронидазолу – 35,8%. Эти показатели свидетельствуют о низком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в большинстве регионов России. Распространенность штаммов *H. pylori* с двойной устойчивостью к кларитромицину и метронидазолу низкая: в среднем 3,3% [4]. Следовательно, по имеющимся результатам в Российской Федерации низкий уровень рези-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пилобакт® АМ. Регистрационный номер: ЛС-002173. Режим доступа: medum.ru/pilobakt-am-kap-suly-tabletki.

² Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm (date of access 02.05.2022).

стентности *H. pylori* к кларитромицину (менее 15%). Тем не менее в большинстве регионов страны уровни антибиотикорезистентности неизвестны.

Как уже было отмечено, акцент в назначенной эрадикационной терапии пациенту был сделан на повышение комплаентности. Была проведена беседа с разъяснительной информацией о заболевании, необходимости терапии, ее длительности и т. д. Кроме того, дополнительное назначение синбиотика Флориоза позволило провести курс эрадикационной терапии без развития побочных эффектов (диарея, боли в животе и др.). Флориоза – это синбиотик, который содержит 3 млрд КОЕ 3 фено- и генотипически классифицируемых штаммов живых бактерий: *Bifidobacterium lactis* B l-04; *Lactobacillus acidophilus* La-14, *Lactobacillus rhamnosus* Lr-32, а также пребиотик Инулин 800 мг.

Эффективность и безопасность данных штаммов изучена и доказана [31, 32]. Штаммы являются кислото-, желче- и пепсино-устойчивыми, не нуждаются в специальной защите кишечнорастворимой оболочкой. Инулин по пребиотическому эффекту превосходит олигофруктозу (продукция бутирата, пропионата, короткоцепочечных жирных кислот, стимуляция молочнокислых бактерий), не усваивается организмом и в то же время полезен для нормального пищеварения, т. к. стимулирует рост активности полезных бактерий в кишечнике человека [33, 34].

Флориоза дополнительно содержит витамины группы В, что позволяет восполнить витаминдефицит, который может развиваться вследствие нарушения их синтеза микро-

флорой кишечника из-за возможного блокирования ферментных систем клетки антибиотиками [35]. Синбиотик Флориоза изготовлен согласно стандартам GMP. Можно принимать лицам с непереносимостью лактозы.

Согласно полученному контрольному отрицательному результату 13С-уреазного теста, данным подходом (назначение фиксированного препарата Пилобакт АМ, дополнительное назначение Флориоза, применение мер, повышающих приверженность к терапии) удалось получить высокую эффективность проведенной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что пути оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* позволяют повысить ее эффективность. Вполне очевидно, что решение вопроса о назначении той или иной схемы эрадикации должно решаться индивидуально с учетом ряда факторов, в том числе с акцентом на приверженность пациента к терапии. Назначение фиксированной комбинации препаратов в составе Пилобакта АМ может являться рациональной мерой повышения комплаентности. При необходимости, возможно комбинирование различных подходов, что, безусловно, позволит добиться положительного результата у конкретного пациента. 

Поступила / Received 10.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.08.2022

Принята в печать / Accepted 29.08.2022

Список литературы / References

1. 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. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
2. Ford A.C., Axon A.T. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2010;15(Suppl. 1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x>.
3. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.-M., Schulz C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10334>.
5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10334>.
6. Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* Therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:177–186. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.028>.
7. Бордин Д.С., Эмбунтиекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая ситуация в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
8. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N., Sarsenbaeva A.S. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2019;91(2):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
9. Назаров В.Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;3(3):4–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Prichiny_bezuspeshnostieradikacionnoy_terapii_nesvyazannye_santibiotikorezistentnostyyu_Helicobacter_pyloriiputi_ih_preodoleniya/.
10. Nazarov V.E. Reasons of failure of eradication therapy, not related to antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*, and the ways to overcome them. *RMI. Medical Review*. 2018;3(3):4–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Prichiny_bezuspeshnostieradikacionnoy_terapii_nesvyazannye_santibiotikorezistentnostyyu_Helicobacter_pyloriiputi_ih_preodoleniya/.
11. Кравцов В.Ю., Никифоров А.М., Михайлова И.А., Прошин С.Н., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г. Иммуноцитохимическое исследование кокковых форм *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006;3(3):52–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9189468>.
12. Kravtsov V.Yu., Nikiforov A.M., Mikhaylova I.A., Proshin S.N., Kondrashin A.S., Kobiashevili M.G. Immunocytochemical study of coccal forms of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosal biopsy specimens in patients with chronic gas-tritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006;3(3):52–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9189468>.
13. Ценева Г.Я., Рухляда Н.В., Назаров В.Е. Патогенез, диагностика и лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. СПб.: Человек; 2003. 96 с.
14. Tseneva G.Ya., Rukhlyada N.V., Nazarov V.Ye. *Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Helicobacter pylori infection*. St Petersburg: Chelovek; 2003. 96 p. (In Russ.)
15. Coticchia J.M., Sugawa C., Tran V.R., Gurrola J., Kowalski E., Carron A. Presence and Density of *Helicobacter pylori* Biofilms in Human Gastric Mucosa in Patients With Peptic Ulcer Disease. *J. Gastrointest. Surg.* 2006;10(6):883–889. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.12.009>.
16. Миленин Д.О. Микробная биопленка *Helicobacter pylori* и ее роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Фарматека*. 2010;20:20–24. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8006>.

- Milenin D.O. *Helicobacter pylori* biofilm and its role in the pathogenesis of gastroduodenal ulcer. *Farmateka*. 2010;(20):20–24. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8006>.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;(2):34–39. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>. Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.N. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: from clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):34–39. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
13. Zhang Z., Liu Z.Q., Zheng P.Y., Tang F.A., Yang P.C. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1279–1284. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i10.1279>.
14. Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г., Ильчишина Т.А., Кондрашин А.С., Кобиашвили М.Г. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Гастроэнтерология. Consilium Medicum*. 2011;(2):8–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256355>. Sablin O.A., Mikhaylov N.V., Yurin M.V. et al. Determinants of effectiveness of eradication therapy for *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Gastroenterologiya. Consilium Medicum*. 2011;(2):8–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256355>.
15. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., Manes G., Vannella L., Panella C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(4):409–414. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21188333/>.
16. Vakil N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Disord*. 2009;9(3):78–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898268/>.
17. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V., Fischbach L., Gisbert J.P., Hunt R.H. et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006>.
18. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12392. <https://doi.org/10.1111/hel.12392>.
19. Ohara T., Goshi S., Taneike I., Tamura Y., Zhang H.M., Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2001;6(2):125–129. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2001.00018.x>.
20. Щербakov П.Л., Потапов А.С., Дубина Е.С., Щербак М.Ю., Самсыгина Г.А., Эрде С.И., Логвинова А.И., Кудрявцева Л.В. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу, у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(5):100–104. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1290>. Shcherbakov P.L., Potapov A.S., Dubina E.S., Shcherbakova M.Yu., Samsygina G.A., Erdes S.I., Logvinova A.I., Kudryavtseva L.V. Schemes for the eradication of *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole among children. *Current Pediatrics*. 2007;6(5):100–104. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1290>.
21. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M., Evans D.G., Evans D.Jr., Klein P.D. et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology*. 1992;102(2):493–496. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90095-g](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90095-g).
22. Wermeille J., Cunningham M., Dederding J.-P., Girard L., Baumann R., Zelger G. et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(3):216–219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981460/>.
23. Boltin D., Ben-Zvi H., Perets T.T., Kamenetsky Z., Samra Z., Dickman R., Niv Y. Trends in secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* from 2007 to 2014: has the tide turned? *J Clin Microbiol*. 2015;53(2):522–527. <https://doi.org/10.1128/JCM.03001-14>.
24. Al-Eidan F.A., McElnay J.C., Scott M.G., McConnell J.B. Management of *Helicobacter pylori* eradication the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):163–171. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x>.
25. Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):141–147. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000386>. Livzan M.A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(8):141–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000386>.
26. el-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M., Graham D.Y. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(11):1962–1964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485000/>.
27. Lan H.C., Chen T.S., Li A.F.Y., Chang F.-Y., Lin H.-C. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:182. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-182>.
28. Минущин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В., Иванова О.И., Шулепова А.Г. Эффективность препарата «Пилобакт АМ» в эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Врач*. 2008;(5):67–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12952406>. Minushkin O.N., Zverkov I.V., Volodin D.V., Ivanova O.I., Shuleshova A.G. The effectiveness of the drug Pylobact AM in the eradication therapy of duodenal ulcer. *Vrach*. 2008;(5):67–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12952406>.
29. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>.
30. 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>.
31. Gueimonde M., Ouwehand A.C., Salminen, S. Safety of probiotics. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2004;48(1):42–48. <https://doi.org/10.3402/fnr.v48i1.1502>.
32. Mogensen G., Salminen S., O'Brien J., Ouwehand A.C., Holzapfel W., Shortt C. et al. Inventory of microorganisms with a documented history of safe use in food. *Bulletin of the International Dairy Federation*. 2002;(377):10–19. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Inventory-of-Microorganisms-with-a-documented-of-in-Mogensen-Salminen/7bea11e0da118208f1a155bb144d5a085b6fe234>.
33. Marteau P., Jacobs H., Cazaubiel M., Signoret C., Prevel J.M., Housez B. Effects of chicory inulin in constipated elderly people: a double-blind controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2011;62(2):164–170. <https://doi.org/10.3109/09637486.2010.527323>.
34. Heap S., Ingram J., Law M., Tucker A.J., Wright A.J. Eight-day consumption of inulin added to a yogurt breakfast lowers postprandial appetite ratings but not energy intakes in young healthy females: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2016;115(2):262–270. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004432>.
35. Шендрик Л.М., Васильева И.А., Коваленко А.Н., Чалый Н.В. Применение витаминов группы В в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения. *Гастроэнтерология*. 2017;51(1):73–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29129034&ysclid=l8elz1ek3r876365072>. Shendrik L.M., Vasilyeva I.A., Kovalenko A.N., Chaly N.V. Vitamins in the complex treatment of patients with gastrointestinal diseases. *Hastroenterolohiya*. 2017;51(1):73–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29129034&ysclid=l8elz1ek3r876365072>.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Helicobacter pylori-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы

И.В. Маев, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormayev@rambler.ru

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

А.А. Самсонов, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

А.К. Фоменко, <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>, docfomenko@yandex.ru

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

Резюме

Хронический гастрит (ХГ) – это группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка. Многочисленными исследованиями показано, что инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является абсолютно доминирующим этиологическим фактором ХГ во всем мире. Учитывая этот факт, экспертным советом последнего консенсуса Маастрихт VI 2022 г. рекомендовано рассматривать *H. pylori* как патоген, инфицирование которым всегда приводит к развитию ХГ. Распространенность ХГ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, составляет около 44,3–48,5%, при этом 80–90% случаев заболевания является асимптоматическими. У инфицированных *H. pylori* пациентов с диспепсией, у которых эндоскопически была исключена другая патология гастродуоденальной зоны, клинические проявления могут трактоваться в рамках *H. pylori*-ассоциированного ХГ, если после успешной эрадикационной терапии удалось добиться стойкой ремиссии симптомов. Тогда как пациенты с персистирующими диспепсическими симптомами, несмотря на успешную эрадикационную терапию, могут рассматриваться как больные функциональной диспепсией. Современные эндоскопические методики (узкоспектральная эндоскопия (NBI), эндоскопия высокого разрешения, хромоэндоскопия, лазерная конфокальная эндомикроскопия) являются точными и воспроизводимыми методами для диагностики предраковых изменений слизистой оболочки. Вместе с тем диагноз ХГ требует обязательного гистологического обнаружения воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Целями терапии ХГ являются стойкое купирование диспепсических проявлений заболевания (при наличии), а также разрешение воспалительных процессов и предотвращение прогрессирования предраковых изменений в слизистой оболочке желудка. Главным образом достижение этих целей детерминировано своевременной диагностикой инфекции *H. pylori* и проведением успешной эрадикационной терапии.

Ключевые слова: диспепсия, эрадикация, ингибиторы протонной помпы, ребамипид, прокинетики

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Фоменко А.К. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(15):35–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

H. pylori-associated chronic gastritis: status update on the problem

Igor V. Maev, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, igormayev@rambler.ru

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

Aleksey A. Samsonov, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

Aleksey K. Fomenko, <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>, docfomenko@yandex.ru

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

Abstract

Chronic gastritis is a group of chronic diseases that are morphologically characterized by persistent inflammatory infiltrate and impaired cellular turnover with the development of intestinal metaplasia, atrophy, and epithelial dysplasia in the gastric mucosa. Numerous studies have shown that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the absolutely dominant etiological factor of CG world-wide. Given this fact, the Expert Council of the latest Maastricht VI 2022 consensus recommended that *H. pylori* is to be treated as a pathogen, which always results in the development of CG. The prevalence of *H. pylori*-associated CG is about 44.3–48.5%, however 80–90% of cases are asymptomatic. In *H. pylori*-infected patients with dyspepsia and no other pathology of the gastroduodenal region, which has been confirmed endoscopically, clinical manifestations can be interpreted as part of *H. pylori*-associated CG if a long-lasting remission of symptoms has been achieved after successful eradication therapy. While patients with persistent dyspeptic symptoms can be considered as patients with functional dyspepsia, despite successful eradication therapy. Advanced endoscopic techniques (narrow band imaging (NBI) endoscopy, high resolution endoscopy, chromoendoscopy, laser

confocal endomicroscopy) are precise and reproducible methods for diagnosing precancerous changes in the mucous membrane. However, the diagnosis of CG requires that inflammatory cells have been histologically detected in the lamina propria. The CG therapy aims to reach a persistent relief of dyspeptic symptoms of the disease (if any), as well as resolution of inflammatory processes and prevention of the progression of precancerous changes in the gastric mucosa. The achievement of these goals is primarily determined by the timely diagnosis of *H. pylori* infection and successful eradication therapy.

Keywords: dyspepsia, eradication, proton pump inhibitors, rebamipide, prokinetics

For citation: Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Fomenko A.K. *H. pylori*-associated chronic gastritis: status update on the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):35–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, хронический гастрит (ХГ) – это группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточно-го обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка [1]. На текущий момент можно без преувеличения сказать, что ХГ – одно из самых распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля и лидер в структуре патологий желудка [2].

Многочисленными исследованиями показано, что ведущим этиологическим фактором ХГ является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1–3]. При отсутствии факта инфицирования слизистая желудка не проявляет морфологических признаков хронического активного воспаления, инфильтрация нейтрофилами отсутствует, а лоцирование мононуклеарных клеток незначительно [4, 5]. Учитывая этот факт, экспертным советом последнего консенсуса Маастрихт VI 2022 г. рекомендовано рассматривать *H. pylori* как патоген, инфицирование которым всегда приводит к развитию ХГ [6]. Важно отметить, что именно *H. pylori*-ассоциированный ХГ является иницирующим фактором в формировании предраковой патологии желудка, что приоритезирует раннюю диагностику и последующую эрадикацию микроорганизма [2, 6, 7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Учитывая, что ХГ развивается у всех инфицированных *H. pylori* лиц, на основании последних крупнейших мета-анализов и систематических обзоров можно сделать вывод, что общемировая распространенность данного заболевания составляет около 44,3–48,5% [8, 9]. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, превышая 70% популяции [9]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 36,4% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира (*рис. 1*) [10, 11].

Распространение *H. pylori* происходит путем передачи бактерии от человека к человеку без участия переносчиков и промежуточных хозяев [12]. В литературе также описаны случаи контаминации водных ресурсов и пищи как возможного источника инфекции. Тем не менее до сих пор однозначно не определено, какие факторы необходимы для облигатного заражения и почему не у всех лиц гарантированно и быстро возникают воспалительные изменения слизистой оболочки [13]. В целом предполагается три основных пути передачи бактерии:

- орально-оральный;
- фекально-оральный;
- ятрогенный (во время проведения эндоскопии, стоматологических вмешательств и пр.).

Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость степени инфицированности населения *H. pylori* от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, соблюдения санитарно-гигиенических норм, величины годового дохода на душу населения, густонаселенности, а также наличия достаточных бытовых удобств [8, 9, 12].

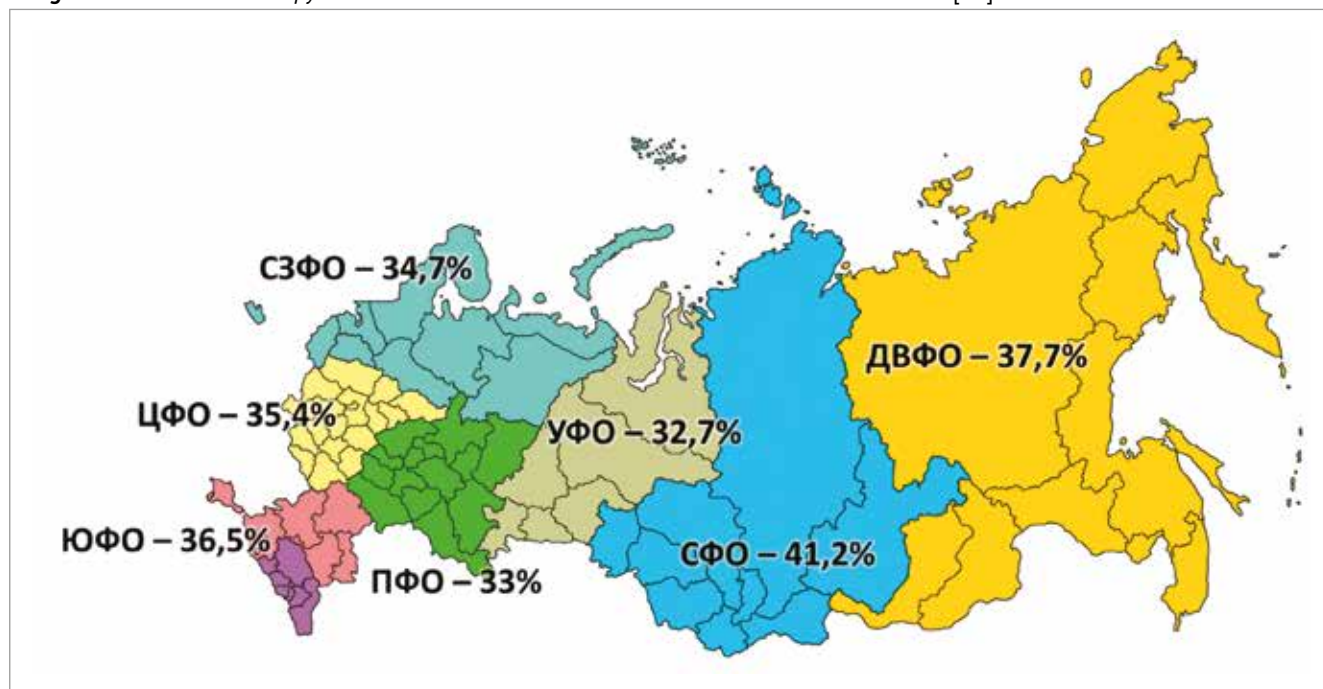
В Российской Федерации, по официальной статистике Министерства здравоохранения, в 2019 г. было зарегистрировано 4 176 868 случаев ХГ и дуоденитов (*рис. 2*), 766 039 (18,3%) из которых с диагнозом, установленным впервые в жизни¹ [13]. Тенденция к росту распространенности ХГ, прослеживаемая на протяжении многих лет в нашей стране, не является истинной и обусловлена частым использованием рубрики К29 «Гастрит и дуоденит» для кодирования других распространенных заболеваний ЖКТ, включая функциональную диспепсию и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [14–16].

В настоящий момент ХГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*, рассматривается как фактор риска рака желудка [1–3, 6, 12]. Действительно, еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло инфекцию *H. pylori* к канцерогенам первого класса² [16]. Факторами, мультиплицирующими риск рака желудка при инфициро-

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

² IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1994. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487770>.

- **Рисунок 1.** Распространенность инфекции *H. pylori* в федеральных округах Российской Федерации [11]
 ● **Figure 1.** Prevalence of *H. pylori* infection in the federal districts of the Russian Federation [11]



- **Рисунок 2.** Динамика заболеваемости населения России хроническим гастритом и дуоденитом (данные Минздрава России) [14]
 ● **Figure 2.** Changes in chronic gastritis and duodenitis rates among the population of Russia (Russian Ministry of Health data) [14]



вании *H. pylori*, являются экспрессия патогеном цитотокси-на CagA (отношение шансов [ОШ] 2,09; 95% ДИ: 1,48–2,94) и адгезина BabA2 (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,30–3,24) [17, 18]. В одном из крупнейших популяционных когортных исследований было показано, что стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) раком желудка у пациентов с неатрофическим ХГ составляет 1,8 (95% ДИ: 1,7–1,9) и прогрессивно возрастает при развитии атрофических изменений (СОЗ 2,8, 95% ДИ: 2,3–3,3) и кишечной метаплазии слизистой (СОЗ 3,4, 95% ДИ: 2,7–4,2) [19].

КЛАССИФИКАЦИИ

Общепринятой классификации *H. pylori*-ассоциированного ХГ не существует. В клинической практике в преобладающем количестве случаев используют Сиднейскую классификацию ХГ 1990 г., модифицированную в 1994 г. в Хьюстоне (таблица) [20]. В 2015 г. экспертным советом Киотского консенсуса была предложена обновленная версия классификации ХГ, базирующаяся на этиологической рубрикации заболевания (рис. 3) [21].

● **Таблица.** Хьюстонская классификация хронического гастрита [20]

● **Table.** Houston classification of chronic gastritis [20]

Тип гастрита	Этиологические факторы	Синонимы (прежние классификации)
Неатрофический	• <i>H. pylori</i> • Другие факторы	• Поверхностный • Хронический антральный • Гастрит типа В • Гиперсекреторный гастрит
Атрофический аутоиммунный	• Иммунные механизмы	• Гастрит типа А • Диффузный гастрит тела желудка • Гастрит тела желудка, ассоциированный с B_{12}-дефицитной анемией и пониженной секрецией
Атрофический мультифокальный	• <i>H. pylori</i> • Нарушения питания • Факторы среды	• Смешанный гастрит типа А и В
Особые формы		
Химический	• Химические раздражители • Желчь • Прием НПВС	• Реактивный гастрит типа С • Реактивный рефлюкс-гастрит
Радиационный	• Лучевое поражение	.
Лимфоцитарный	• Идиопатический • Иммунные механизмы • Глютен • <i>H. pylori</i>	• Гастрит, ассоциированный с целиакией
Гранулематозный	• Болезнь Крона • Саркоидоз • Гранулематоз Вегенера • Инородные тела • Идиопатический	• Изолированный гранулематоз
Эозинофильный	• Пищевая аллергия • Другие аллергены	• Аллергический
Другие инфекционные	• Бактерии (кроме <i>H. pylori</i>) • Грибы • Паразиты	.
Гигантский гипертрофический	• Болезнь Менетрие	.

На настоящий момент в контексте этиологии заболевания она является наиболее актуальной, т. к. учитывает все известные каузативные факторы гастритов.

Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который вступает в действие 1 января 2022 г., включает в себя диагноз «Хронический гастрит» с подробной этиологической рубрификацией:

■ DA42.0 – Аутоиммунный гастрит.

■ DA42.1 – *H. pylori*-индуцированный гастрит.

● **Рисунок 3.** Классификация этиологических форм гастрита, предложенная в рамках Киотского консенсуса [21]

● **Figure 3.** Etiological classification of gastritis proposed by the Kyoto consensus [21]

Аутоиммунный гастрит
Инфекционный гастрит • <i>H. pylori</i>-ассоциированный гастрит • Гастрит, обусловленный другими бактериями: <i>Helicobacter heilmannii</i>-ассоциированный гастрит, Энтерококковый гастрит, Микобактериальный гастрит, Вторичный сифилитический гастрит • Флегмонозный гастрит • Вирусный гастрит: Цитомегаловирусный гастрит, Энцефаловирусный гастрит • Грибковый гастрит: Мукоромикоз желудка, Кандидоз желудка, Гистоплазмоз желудка: • Паразитарный гастрит Гастрит, ассоциированный с нематодной инфекцией, Гастрит, ассоциированный с криптоспоридиями, Гастрит, ассоциированный со <i>Strongyloides stercoralis</i>
Гастрит, обусловленный другими агентами • Лекарственный гастрит • Алкогольный гастрит • Радиационный гастрит • Химический гастрит • Гастрит, обусловленный дуоденальным рефлюксом • Гастрит, обусловленный другими экзогенными агентами
Гастрит, обусловленный другими факторами • Аллергический гастрит • Лимфоцитарный гастрит • Болезнь Менетрие • Эозинофильный гастрит
Гастрит, обусловленный другими заболеваниями, классифицированными в других рубриках • Гастрит, обусловленный болезнью Крона • Гастрит, обусловленный саркоидозом • Гастрит, обусловленный васкулитом

■ DA42.2 – Эозинофильный гастрит.

■ DA42.3 – Лимфоцитарный гастрит.

■ DA42.4 – Аллергический гастрит.

■ DA42.5 – Гастрит, индуцированный дуоденогастральным рефлюксом.

■ DA42.7 – Гастрит неизвестной этиологии, однако с характерными эндоскопическими и патоморфологическими находками.

■ DA42.8 – Гастрит, обусловленный экзогенными факторами:

• DA42.80 – Алкогольный гастрит;

• DA42.81 – Радиационный гастрит;

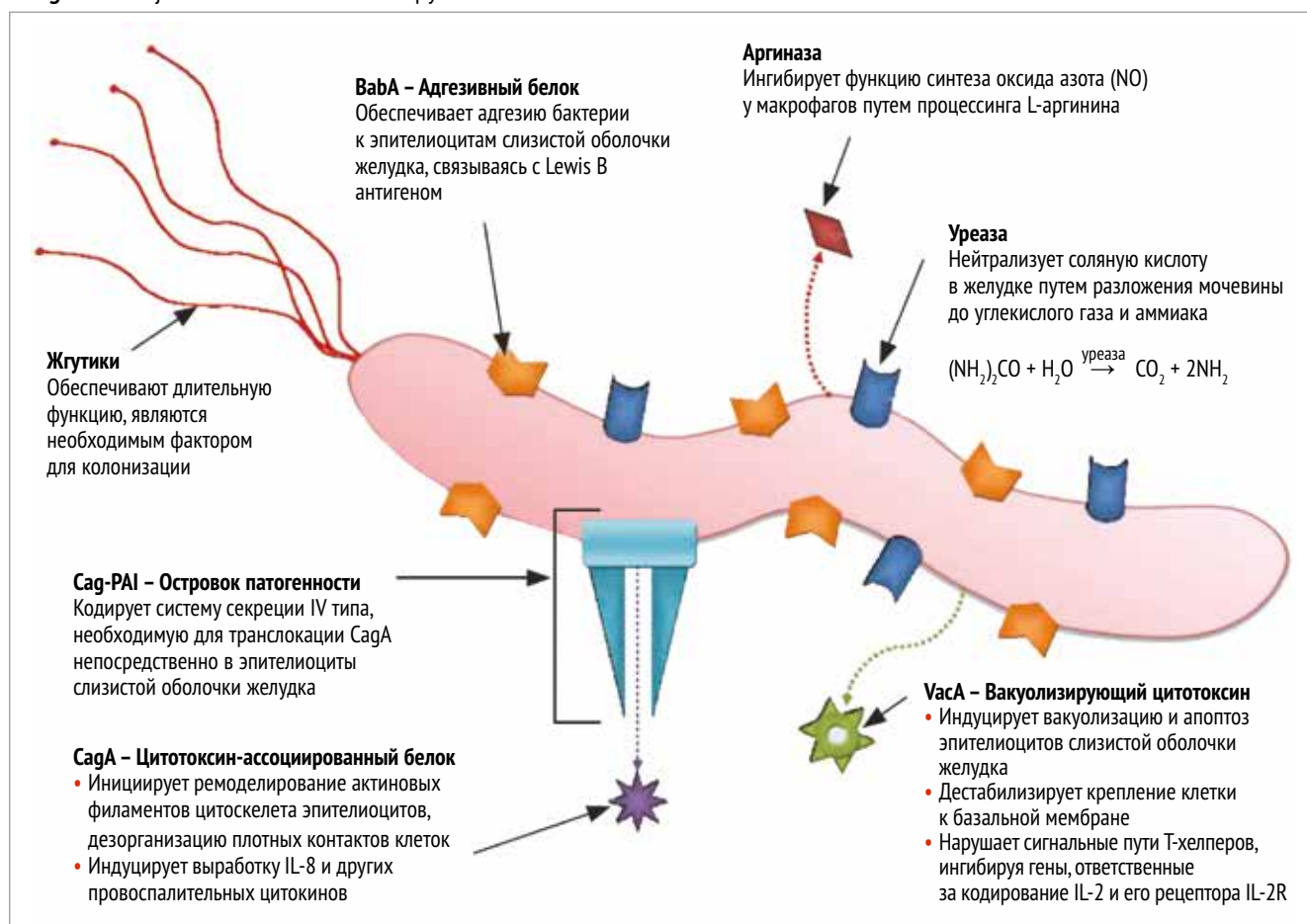
• DA42.82 – Химический гастрит;

• DA42.83 – Лекарственно-индуцированный гастрит.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Инфекция *H. pylori* является абсолютно доминирующим этиологическим фактором ХГ во всем мире [3, 6, 12]. Персистенция *H. pylori* в желудке, ассоциированное с развитием ХГ, определяется рядом уникальных характеристик, обеспечивающих коадаптацию к среде хозяина в сочетании с относительной недосыгаемостью для

● **Рисунок 4.** Основные факторы вирулентности *H. pylori*
 ● **Figure 4.** Major virulence factors of *H. pylori*



иммунной системы человека [12, 22]. Спиралевидная форма бактерии и наличие жгутиков позволяют микроорганизму подобно штопору ввинчиваться в слой желудочной слизи и при помощи многочисленных адгезивных молекул (BabA, OipA и SabA) селективно прилепляться к апикальным поверхностям эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка [12]. Основным фактором, обеспечивающим выживание *H. pylori* в кислой среде желудка, является бактериальный фермент – уреаза, обладающий специфическим свойством катализировать гидролиз мочевины до диоксида углерода и аммиака ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3$) [22]. Аммиак нейтрализует ионы водорода и обеспечивает бактерии локальное поддержание комфортного для нее pH. При этом бактерия *H. pylori* обладает факторами вирулентности (CagA и VacA), реализующими патогенный потенциал микроорганизма, отражающийся в формировании воспалительного ответа в слизистой оболочке желудка (рис. 4) [22, 23].

Цитотоксин CagA (от «цитотоксин-ассоциированный ген А») является высокоиммуногенным белком с молекулярной массой 140 кДа. Ген CagA присутствует у 50–70% штаммов *H. pylori* и служит маркером т. н. островка патогенности, гены которого кодируют от 27 до 31 различных белков, во многом определяющих патогенные свойства возбудителя. Часть из этих белков входят в состав секреторной системы IV типа,

играющей роль «молекулярного шприца», функцией которого является транслокация в цитозоль через мембрану эпителиальной клетки цитотоксина CagA, пептидогликана (γ -D-глутамил-диаминопимелиновая кислота) и других бактериальных факторов патогенности [23, 24]. В цитоплазме хозяина CagA взаимодействует с рядом сигнальных молекул, что ведет к морфологическим изменениям эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка [12, 25]. CagA способен опосредованно активировать ядерный фактор κB (NF κB) эпителиоцитов, активируя тем самым транскрипцию провоспалительных генов в клетке, в частности IL-8, обеспечивающего инициацию хемотаксиса нейтрофилов, необходимых для формирования воспаления, – ХГ [22–24].

VacA (вакуолизирующий цитотоксин) представляет собой высокоиммуногенный белок с молекулярной массой 95 кДа [22, 25]. Цитотоксин VacA продуцируют примерно у 40–50% штаммов *H. pylori* [12, 22]. В экспериментальных условиях после адгезии бактерии к эпителиальной клетке VacA индуцирует образование в цитоплазме последней большого количества вакуолей. Вакуолизирующий цитотоксин формирует каналы в мембране эпителиоцитов, через которые из клетки выходят мочевины и анионы [22, 25]. Он обладает способностью нарушать эндосомальную и лизосомальную активность и функционирование микрофиламентов цитоскелета, а также нега-

тивно воздействует на механизмы межклеточного взаимодействия [22, 23]. *VacA* индуцирует процесс апоптоза, что может привести к нарушению клеточного обновления и развитию атрофии слизистой оболочки желудка как одного из ступенчатых этапов прогрессирования ХГ [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

ХГ развивается у всех лиц, инфицированных *H. pylori*, тем не менее какие-либо клинические проявления имеются далеко не в каждом случае, более того примерно 80–90% лиц остаются асимптоматичными [2, 12, 22, 26]. Вместе с тем, по литературным данным, у 10–20% пациентов могут отмечаться диспепсические жалобы [2, 22, 27]. Стоит отметить, что в России термин «гастрит» широко и необоснованно применяется к спектру эпигастральных клинических симптомов, правильное медицинское определение которого – диспепсия [22]. Под диспепсией понимают такие симптомы, как боль или жжение в эпигастральной области, переполнение в эпигастральной области, а также чувство раннего насыщения [1].

Согласно консенсусу Маастрихт VI 2022 г. у инфицированных *H. pylori* пациентов с диспепсией, у которых эндоскопически была исключена другая патология гастродуоденальной зоны, клинические проявления могут трактоваться в рамках *H. pylori*-ассоциированного ХГ, если после успешной эрадикационной терапии удалось добиться стойкой ремиссии симптомов [6]. Вместе с тем пациенты с персистирующими диспепсическими симптомами, несмотря на успешную эрадикационную терапию, могут рассматриваться как больные функциональной диспепсией [6].

Всем пациентам с подозрением на наличие при ХГ предраковых изменений желудка (атрофии, кишечной метаплазии) с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития рака желудка и определения порядка эндоскопического наблюдения рекомендуется проведение серологического анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 [1, 21]. У лиц с нарушенным уровнем сывороточных пепсиногенов вне зависимости от инфицирования *H. pylori* ежегодная частота прогрессирования в рак желудка значительно возрастает (ОР 11,1; 95% ДИ: 4,45–27,46) [28]. В исследовании, проведенном в Российской Федерации, рак желудка был ассоциирован с низким уровнем пепсиногена I (ОШ 2,9; 95% ДИ: 1,3–6,4), низким соотношением пепсиногена I к пепсиногену II (ОШ 3,3; 95% ДИ: 1,5–7,3), низким уровнем гастрин-17 (ОШ 1,8; 95% ДИ: 0,7–4,8) [29].

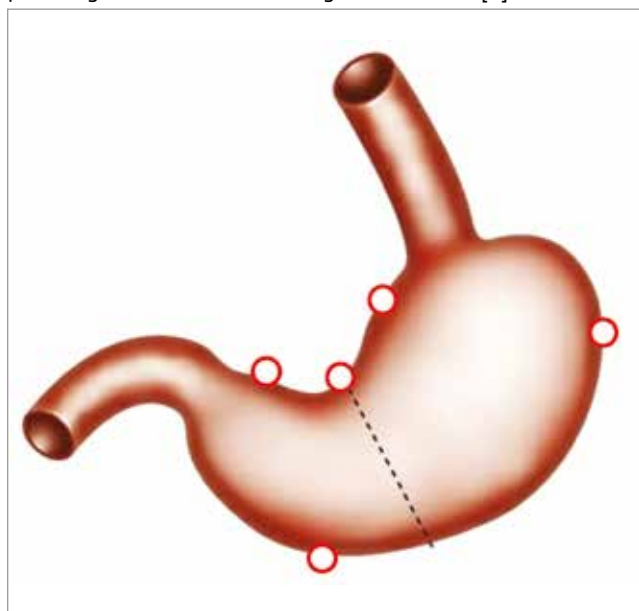
Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» 2021 г., всем пациентам с целью подтверждения диагноза ХГ при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), причем для диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка эндоскопия высокого разрешения с хромоэндоскопией предпочтительнее, чем эндоскопия высокого разрешения в белом свете [1]. Современные эндоскопические методики (узкоспектральная эндоскопия (NBI),

эндоскопия высокого разрешения, хромоэндоскопия, лазерная конфокальная эндомикроскопия) являются точными и воспроизводимыми методами для диагностики предраковых изменений слизистой оболочки [1]. Вместе с тем ни один из эндоскопических признаков не является специфичным для верификации наличия воспаления слизистой оболочки желудка [4]. Диагноз ХГ требует обязательного гистологического обнаружения воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки желудка [26]. Таким образом, всем пациентам, у которых впервые проводится диагностическая ЭГДС, для адекватного определения стадии предраковых изменений рекомендуется проведение биопсии, в т. ч. для диагностики инфекции *H. pylori* [1]. Биопсия должна быть выполнена из двух отделов желудка (по два биоптата из тела и антрального отдела по малой и большой кривизне). Дополнительная биопсия должна быть взята из каждого видимого патологического участка слизистой оболочки желудка. Если для оценки тяжести атрофического гастрита планируется использование систем OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) или OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment), рекомендуется дополнительное взятие биопсии из угла желудка (рис. 5) [1, 2]. Данная тактика позволяет более точно оценить риск развития рака желудка [1, 21].

Системы стадирования атрофии и кишечной метаплазии OLGA и OLGIM позволяют более детально проанализировать индивидуальный риск развития рака желудка. Для установления стадии ХГ (выраженности атрофии) производят оценку нарушения структуры слизистой оболочки желудка с уменьшением объема функционально активной ткани желудочных желез по балльной системе. Риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем

● **Рисунок 5.** Рекомендуемые участки взятия биоптатов для последующей патоморфологической оценки слизистой желудка [2]

● **Figure 5.** Recommended biopsy sites for subsequent pathological evaluation of the gastric mucosa [2]



- **Рисунок 6.** Интегральный показатель степени гастрита в системе OLGA [22]
 ● **Figure 6.** Integral indicator of the degree of gastritis in the OLGA system [22]

Шкала атрофии		Тело желудка			
		Нет атрофии (0 баллов)	Слабо выраженная атрофия (1 балл)	Умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Значительно выраженная атрофия (3 балла)
Антральный отдел желудка	Нет атрофии (0 баллов)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
	Слабо выраженная атрофия (1 балл)	Стадия I	Стадия I	Стадия II	Стадия III
	Умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
	Значительно выраженная атрофия (3 балла)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития рака желудка (рис. 6) [3, 4].

На сегодняшний день принято выделять 3 патоморфологических типа ХГ, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*:

- диффузный антральный гастрит (неатрофический гастрит в Сиднейской системе);
- экзогенный метапластический атрофический гастрит (EMAG).

Диффузный антральный гастрит характеризуется наличием диффузного воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки желудка,

состоящего из лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и макрофагов [22, 26]. Экзогенный метапластический атрофический гастрит (EMAG) характеризуется распространенным уменьшением как числа самих желудочных желез, так и их клеточного состава в целом, во всех отделах желудка, главным образом в антральном отделе и теле органа, с замещением специализированных клеток желез тела желудка клетками типа щеечных мукоцитов, метаплазированным кишечным эпителием или фиброзной тканью [22, 26].

С учетом значимой этиологической роли инфекции *H. pylori* в генезе ЯБ всем больным рекомендуется проведение тестирования на наличие микроорганизма [1, 2, 6, 30]. В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Маастрихт VI оптимальными тестами первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат ¹³С-дыхательный уреазный тест и определение антигена *H. pylori* в кале [6]. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность ¹³С-дыхательного уреазного теста составляет 94% (95% ДИ: 0,89–0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале – 83% (95% ДИ: 0,73–0,90) при фиксированной специфичности в 90% [31]. Контроль эрадикации необходимо проводить через 4–6 нед. после окончания лечения [6].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

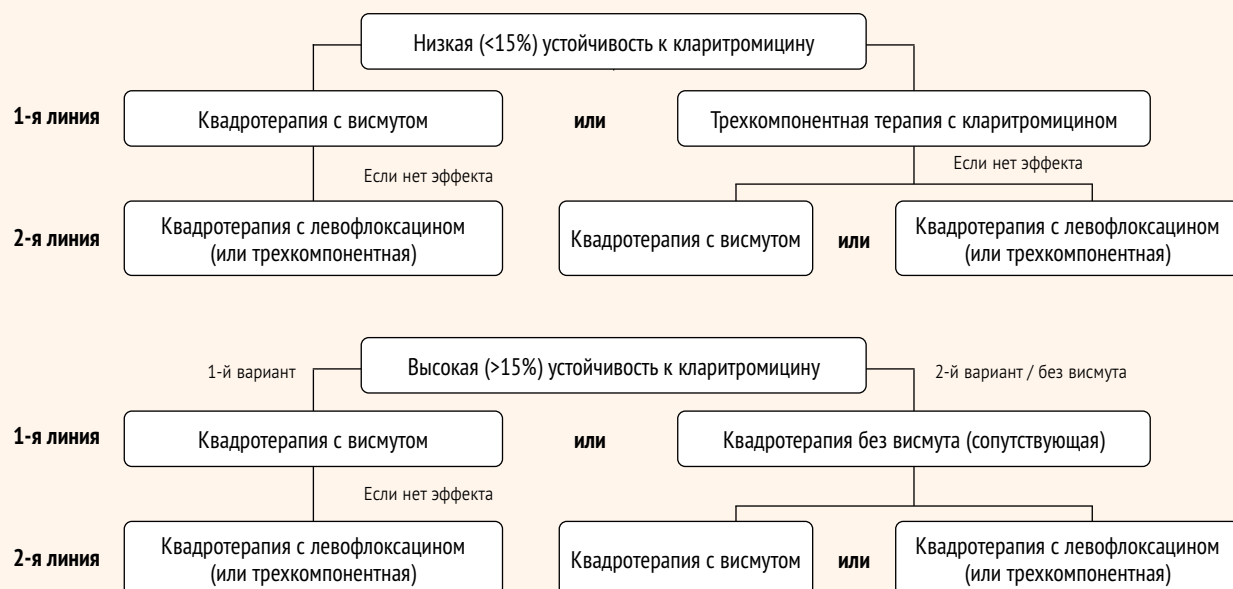
Целями терапии ХГ являются: стойкое купирование диспепсических проявлений заболевания (при наличии), а также разрешение воспалительных процессов и предотвращение прогрессирования предраковых изменений

в слизистой оболочке желудка [32]. Крупнейший метаанализ К. Sugano, включивший в себя 32 исследования различного дизайна (более 31 000 пациентов), продемонстрировал, что эрадикация микроорганизма обуславливает значимое снижение риска рака желудка (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55) [33]. Согласно последнему метаанализу А. Ford, обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, ЭТ инфекции достоверно снижает частоту рака желудка (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,72) и смертность от этого злокачественного заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,40–0,92) [34]. В двух метаанализах, анализировавших риск рака желудка после эрадикации *H. pylori*, было показано, что эрадикация достоверно снижает риск у пациентов с хроническим атрофическим или неатрофическим гастритом (обобщенный ОР 0,64; 95% ДИ: 0,48–0,85), но не у пациентов с кишечной метаплазией или дисплазией (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,31) [35, 36]. В последних клинических рекомендациях Европейского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE), Европейской группы по изучению инфекции *H. pylori* и микробиоты (EHMSG), Европейского общества патологов (ESP) указывается, что эрадикация *H. pylori* способствует разрешению неатрофического гастрита, регрессу атрофического гастрита, а также снижает риск рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом и рекомендуется пациентам с этими патологическими состояниями (уровень доказательности: высокий; класс рекомендаций: сильный) [37].

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI эмпирический выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе мира [6]. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол) рассматриваются в качестве схем первой линии и могут назначаться эмпирически. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15%), а также в регионах с неизвестной устойчивостью к данному антибактериальному средству рекомендуется применение классической квадротерапии с препаратами висмута

● **Рисунок 7.** Эмпирический выбор схемы эрадикационной терапии первой и второй линии в соответствии с консенсусом Маастрихт VI

● **Figure 7.** Empirical choice of first- and second-line eradication therapy according to the Maastricht VI consensus



в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Схематическим эмпирическим выбором второй линии (когда тест на чувствительность к антибактериальным препаратам недоступен) являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также висмут-содержащая квадротерапия (рис. 7) [6].

Согласно недавнему метаанализу, целью которого являлась систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России за последние десять лет, резистентность микроорганизма к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ: 7,103–14,219) [38]. Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный консенсусом Маастрихт V порог в 15%, что позволяет рассматривать тройную схему с кларитромицином в качестве терапии первой линии, что согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» [1]. Вместе с тем для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России целесообразно использовать методы ее оптимизации (продлонгация курса до 14 дней, назначение дважды в день повышенной дозы ИПП, добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата или ребамипида) [1]. Действительно, эффективность вышеупомянутых методов оптимизации была продемонстрирована в релевантных метаанализах и неоднократно приводилась в обзорных

работах за прошедшие 5 лет [39–44]. В недавнем метаанализе, обобщившем результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (Япония, Южная Корея, Россия), было показано, что добавление ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343, $p < 0,001$) [45].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО», пациентам с ХГ, в т. ч. атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед. [1]. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [46, 47]. В метаанализе М. Li, обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1 584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения хронического гастрита (таких как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с ОР 1,04 (95% ДИ: 0,95–1,14) [48]. При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики хронического гастрита в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,06–1,41). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности эпигастральной боли (взвешенная разность

средних [BPC]: -0,58; 95% ДИ: -0,77 – -0,40), вздутия в верхней части живота (BPC: -0,91; 95% ДИ: -1,05 – -0,77), изжоги (BPC: -0,37; 95% ДИ: -0,66 – -0,08) и отрыжки (BPC: -0,29; 95% ДИ: -0,63 – -0,06) [48]. В двух независимых исследованиях К. Haruma и Т. Kamada с длительным периодом наблюдения (12 мес.) было показано, что терапия ребами-пидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХГ является одним из самых распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля и лидером в структуре патологий желудка. Многочисленными исследованиями показано, что инфекция *H. pylori* является абсолютно доминирующим этиологическим фактором ХГ во всем мире. Учитывая этот факт, экспертным советом последнего консенсуса Маастрихт VI рекомендовано рассматривать *H. pylori* как патоген, инфи-

цирование которым всегда приводит к развитию ХГ. Современные эндоскопические методики (узкоспектральная эндоскопия (NBI), эндоскопия высокого разрешения, хромоэндоскопия, лазерная конфокальная эндомикроскопия) являются точными и воспроизводимыми методами для диагностики предраковых изменений слизистой оболочки. Вместе с тем диагноз ХГ требует обязательного гистологического обнаружения воспалительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Целями терапии ХГ являются: стойкое купирование диспепсических проявлений заболевания (при наличии), а также разрешение воспалительных процессов и предотвращение прогрессирования предраковых изменений в слизистой оболочке желудка. Главным образом достижение этих целей детерминировано своевременной диагностикой инфекции *H. pylori* и проведением успешной эрадикационной терапии.

Поступила / Received 18.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2022
Принята в печать / Accepted 07.09.2022



Список литературы / References

- 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>.
- Feldman M., Jensen P.J., Howden C.W. Gastritis and Gastropathy. In: Feldman M., Friedman L., Brandt L. (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101500948>.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). *Фарматека*. 2016;(6):24–33. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/32883>.
- Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Partsvania-Vinogradova E.V. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection (on materials of the Kyoto Consensus, 2015). *Farmateka*. 2016;(6):24–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/32883>.
- Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis*. 2021;53(10):1237–1246. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.007>.
- Sumi N., Haruma K., Kamada T., Suehiro M., Manabe N., Akiyama T. et al. Inflammatory Cell Numbers in the Stomach of Japanese Subjects with Endoscopically Normal Mucosa without *Helicobacter pylori* Infection. *Dig Dis*. 2021;39(6):598–605. <https://doi.org/10.1159/000515345>.
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S. et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.
- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M., Underwood F., Tanyingoh D. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller M., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.
- Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Isakov V., Mayev I.V., Andreev D.N. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022:e12924. <https://doi.org/10.1111/hel.12924>.
- Bordin D., Plavnik R., Tivanova E., Skibo I.I., Embutnieks Y.V., Maev I.V. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. *Helicobacter*. 2020;25(Suppl. 1):64–65. Available at: <https://repository.rudn.ru/en/records/article/record/77575>.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Коровина Т.И. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4–12. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7128>.
- Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Grechushnikov V.B., Korovina T.I. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;91(8):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7128>.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет*. 2012;(8):10–19. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
- Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A., Andreev N.G., Dicheva D.T. Modern aspects of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection (adapted from Maastricht IV consensus, Florence, 2010) *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(8):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
- 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>.

- Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N., Kochetov S.A. Differentiated approach to the 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>.
15. 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.gastroscan.ru/literature/authors/8552>.
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Functional dyspepsia: epidemiology, classification, etiopathogenesis, diagnosis and treatment*. Moscow: ST-Print; 2015. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/8552>.
16. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома перекреста функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;(5):17–22. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=284214>.
Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Clinical significance of the gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlap syndrome. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2013;(5):17–22. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=284214>.
17. Matos J.I., de Sousa H.A., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(12):1431–1441. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328364b53e>.
18. Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G. Association of Helicobacter pylori babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06962-7>.
19. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z., Ericsson J., Nyrén O., Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015;351:h3867. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3867>.
20. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–1181. <https://doi.org/10.1097/0000478-199610000-00001>.
21. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
22. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 256 с. Режим доступа: <http://i.uran.ru/webcab/system/files/bookspdf/infekciya-helicobacter-pylori/infekciya.pdf>.
Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Helicobacter pylori infection*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 256 p. (In Russ.) Available at: <http://i.uran.ru/webcab/system/files/bookspdf/infekciya-helicobacter-pylori/infekciya.pdf>.
23. Basso D., Plebani M., Kusters J.G. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
24. Backert S., Clyne M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2011;16(Suppl. 1):19–25. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00876.x>.
25. Varbanova M., Frauenschläger K., Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1031–1042. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.005>.
26. Rugge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2020;18(3):488–503. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>.
27. Alexander S.M., Retnakumar R.J., Chouhan D., Devi T.N.B., Dharmaseelan S., Devadas K. et al. Helicobacter pylori in Human Stomach: The Inconsistencies in Clinical Outcomes and the Probable Causes. *Front Microbiol*. 2021;12:713955. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.713955>.
28. Ikeda F., Shikata K., Hata J., Fukuhara M., Hirakawa Y., Ohara T. et al. Combination of Helicobacter pylori Antibody and Serum Pepsinogen as a Good Predictive Tool of Gastric Cancer Incidence: 20-Year Prospective Data From the Hisayama Study. *J Epidemiol*. 2016;26(12):629–636. <https://doi.org/10.2188/jeaJE20150258>.
29. Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O., Openko T., Malyutina S., Ragino Y. et al. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016;36(1):247–253. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722050>.
30. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458>.
31. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B. et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD012080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080.pub2>.
32. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Хронический гастрит с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2022.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Chronic gastritis interpreted in a modern medicine light*. Moscow: Prima Print; 2022. (In Russ.)
33. Sugano K. Effect of Helicobacter pylori eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22(3):435–445. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0876-0>.
34. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839>.
35. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166–175. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0462-7>.
36. Rokkas T., Rokkas A., Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414–423. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0144>.
37. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
38. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(11):24–30. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
39. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;(2):76–83. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1821>.
Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;(2):76–83. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1821>.
40. McNicholl A.G., Linares P.M., Nyssen O.P., Calvet X., Gisbert J. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414–425. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x>.
41. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5–9. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Faktory mikro i makroorganizma, vliyayushchie na effektivnost' antikhelikobakternoy terapii. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):5–9. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
42. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам. *Медицинский совет*. 2013;(10):11–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-10-11-15>.
Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.M., Barkalova E.V. Clinical and molecular aspects of helicobacter pylori resistance to antimicrobial drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(10):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-10-11-15>.
43. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5–12. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1827>.
Maev I.V., Andreev D.N. Molecular genetic predictors of resistance to anti-Helicobacter pylori therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(8):5–12. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1827>.
44. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):158–163. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/64703>.
Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(2):158–163. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/64703>.
45. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
46. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y., Watanabe T., Tominaga K., Sasaki E. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):3–11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.

47. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
48. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
49. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M. et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–867. <https://doi.org/10.1023/a:1014716822702>.
50. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, дважды 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

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

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; aleksey.samsonov@gmail.com

Фоменко Алексей Константинович, преподаватель кафедры фармакологии, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; docfomenko@yandex.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Physician of RF, Honoured Worker of Science of RF, Twice RF Government Science and Engineering Prize-awarded Laureate, 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

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

Aleksey A. Samsonov, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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; aleksey.samsonov@gmail.com

Aleksey K. Fomenko, Lecturer of the Department of Pharmacology, Postgraduate Student 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; docfomenko@yandex.ru

Особенности диетотерапии при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Т.Л. Пилат¹, О.Н. Минушкин², Л.Б. Лазебник³, И.В. Зверков², Ю.Г. Кузнецова⁴, Р.А. Ханферьян^{5✉}, khanfer1949@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Леовит нутрио; 127410, Россия, Москва, ул. Поморская, д. 33

⁵ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Настоящий обзор литературы посвящен значению нутритивной поддержки в терапии и профилактике заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Приведены современные данные о биологических свойствах *H. pylori* и механизмах колонизации микроорганизма в слизистой ЖКТ. Приводится информация о вирулентных факторах и факторах, способствующих адгезии, деполимеризации и растворению защитной слизи, повреждению и нарушению кровообращения слизистой ЖКТ (липополисахариды и белки наружной оболочки бактерии, ферменты муциназа, протеаза, фосфолипаза, уреаза, цитотоксин VacA). Проведен анализ литературных данных о влиянии *H. pylori* на процессы всасывания большинства витаминов и минералов, в частности витамина B12, С и фолата, о роли микроорганизма в процессах мальабсорбции не только витамина B12, но и ряда микроэлементов (фосфора, магния, железа, цинка, селена). К примеру, возникающий дефицит железа обусловлен блокадой активности белка, связывающего железо. Учитывая дефицит микронутриентов, авторами статьи постулируется, что диета должна учитывать влияние продуктов питания и их компонентов на состояние слизистой оболочки желудка. Приведены также данные об основных компонентах продуктов питания, являющихся причиной нарушений проницаемости слизистой оболочки под воздействием инфекции *H. pylori*. Описаны причины нарушений в питании пациентов с заболеваниями ЖКТ и дана подробная характеристика пищевых продуктов и их биологически активных компонентов, обладающих антихеликобактерной активностью. Специальный раздел посвящен вопросам применения и эффективности специализированных диетических продуктов лечебно-профилактического питания отечественного производства (ООО «Леовит нутрио») и особенностям применения при заболеваниях ЖКТ, опосредованных *H. pylori*. Авторы приводят информацию о составе диетических продуктов, их противовоспалительной, антиоксидантной, иммуностропной и другой активности, которая лежит в основе клинической эффективности. В статье приведены подробные рекомендации по применению специализированных диетических продуктов питания при указанной патологии.

Ключевые слова: желудочно-кишечные заболевания, *Helicobacter pylori*, колонизация и вирулентность, специализированные диетические продукты питания, рационы питания

Для цитирования: Пилат Т.Л., Минушкин О.Н., Лазебник Л.Б., Зверков И.В., Кузнецова Ю.Г., Ханферьян Р.А. Особенности диетотерапии при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2022;16(15):46–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of diet therapy for *H. pylori* associated diseases of the gastrointestinal tract

Tatiana L. Pilat¹, Oleg N. Minushkin², Leonid B. Lazebnik³, Igor V. Zverkov², Yulia G. Kuznetsova⁴, Roman A. Khanferyan^{5✉}, khanfer1949@gmail.com

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

² Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Leovit nutria; 33, Pomorskaya St., Moscow, 127410, Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

This review of the literature is devoted to the importance of nutritional support in the treatment and prevention of diseases of the gastrointestinal tract associated with *Helicobacter pylori*. Modern data on the biological properties of *H. pylori* and the mechanisms of colonization of the microorganism in the gastrointestinal mucosa are presented. Information is provided on the virulence factors and factors that promote adhesion, depolymerization and dissolution of protective mucus, damage and circulatory disorders of the gastrointestinal mucosa, secreted by *H. pylori* (lipopolysaccharides and proteins of the outer shell of the bacterium, enzymes – mucinase, protease, phospholipase, urease, VacA cytotoxin). The article pays special attention to the issues of diet therapy, the role of various foods and their components in the dietary correction of disorders in gastrointestinal diseases associated with *H. pylori*. The causes of nutritional disorders in patients with gastrointestinal diseases are described and a detailed description of food products and their biologically active components with anti-*Helicobacter* activity is given. A special section is devoted to the use and effectiveness of specialized dietary products for therapeutic and preventive nutrition of domestic production (LLC "Leovit nutria") and the features of use in diseases of the gastrointestinal tract mediated by *H. pylori*. The authors provide information on the composition of dietary products, their anti-inflammatory, antioxidant, immunotropic and other activities that underlie clinical efficacy. The article provides detailed recommendations on the use of specialized dietary foods for this pathology.

Keywords: gastrointestinal diseases, *Helicobacter pylori*, colonization and virulence, specialized dietary foods, diets

For citation: Pilat T.L., Minushkin O.N., Lazebnik L.B., Zverkov I.V., Kuznetsova Yu.G., Khanferyan R.A. Features of diet therapy for *H. pylori* associated diseases of the gastrointestinal tract. *Meditsinsky Sovet*. 2022;16(15):46–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-46-61>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция *H. pylori* (HP) остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. *H. pylori* колонизирует желудочно-кишечный тракт более чем у 50% населения мира, что делает его, возможно, одним из самых распространенных бактериальных патогенов [1].

Россия относится к странам с высокой распространенностью инфекции HP. Ее обнаруживают у 65–92% взрослого населения, у 29% детей в возрасте 5–10 лет и у 56% подростков 11–14 лет. Распространенность HP среди медицинских работников составляет 55–71%. Вместе с тем в последние годы отмечается снижение распространенности HP [2].

Несмотря на высокую степень обнаружения HP у людей, необходимо отметить, что у практически 80% инфицированных заражение протекает бессимптомно [3].

HP – уникальная бактерия, являющаяся этиологическим фактором хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Инфекция HP вызывает мощный гуморальный ответ [3, 4]. HP способна вызывать выраженные воспалительные процессы и приводить к развитию аутоиммунных реакций. При этом типе заболевания часто возникают эрозии, малигнизация и развивается вторичная атрофия слизистой оболочки желудка, особенно в антральной части [5].

БИОЛОГИЯ *H. PYLORI* И ПРИРОДА ЕГО КОЛОНИЗАЦИИ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

HP является граммотрицательным представителем класса эpsilon-протеобактерий. HP колонизировала человека-хозяина и эволюционировала в течение, по крайней мере, тысячи веков [6–8]. Штаммы HP, очевидно, эволюционировали вместе с человеком. Имеются наблюдения, которые подтверждаются результатами, указывающими на то,

что HP претерпела редуцированную эволюцию во время ассоциации с человеком. Однако длительная коэволюция обычно связана с комменсальной адаптацией и одновременно потерей вирулентности [9, 10].

Человеческий желудок предоставляет множество возможностей для питания и проблем для вторгшихся прокариот. Чтобы успешно колонизировать желудок, HP должна выдержать кислый pH в просвете желудка, двигаться через слизистую оболочку желудочной ткани с помощью хемотаксической подвижности, опосредованной жгутиками, прикрепляться к эпителиальным клеткам желудка, используя репертуар адгезинов и цитотоксинов, чтобы изменить желудочную среду и создать благоприятную нишу для размножения бактерий [11].

Способность HP колонизировать слизистую желудка и вызывать гастрит либо язву желудка зависит не только от состояния иммунитета организма хозяина, но и от особенностей конкретного штамма бактерии.

Липополисахариды и белки наружной оболочки бактерии обладают свойством адгезии к наружной оболочке мембран клеток слизистой желудка. Кроме того, липополисахариды наружной оболочки HP вызывают иммунный ответ и развитие воспаления слизистой [5, 12].

Секретируемые бактерией во внешнюю среду литические ферменты – муциназа, протеаза, фосфолипаза – вызывают деполимеризацию и растворение защитной слизи (состоящей в основном из муцина), а также повреждение и нарушения кровоснабжения слизистой желудка. Снижается гидрофобность слизи и синтез бикарбонатов. Очень важную роль в вирулентности бактерии и в ее способности выживать в кислом содержимом желудка играет секреция бактерией уреазы – фермента, расщепляющего мочевину с образованием аммиака. Аммиак нейтрализует соляную кислоту желудка и обеспечивает бактерии локальное поддержание комфортного для нее pH (около 6–7) за счет образования облака ней-

трального аммония. Одновременно с этим аммиак вызывает химическое повреждение и воспаление слизистой желудка. Уреаза (специфический маркер НР) вызывает появление характерного запаха изо рта у больных. НР выделяют каталазу и супероксиддисмутазу, подавляя бактерицидность фагоцитов. Существенное значение имеет продукция НР экзотоксинов, в частности вакуолизирующего цитотоксина (продукт гена VacA), который поражает эпителий желудка, вызывая вакуолизацию и гибель клеток слизистой оболочки желудка. НР также вызывает окислительный стресс и запускает механизм программируемой клеточной гибели эпителия желудка. Апоптоз клеток может быть усилен действием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α . Продукты гена sagA вызывают иммунное воспаление с повышением продукции ИЛ-8 и дегенерацию клеток эпителия желудка с изменением фенотипа клеток. Привлеченные лейкоциты вырабатывают различные медиаторы воспаления, что приводит к прогрессированию воспаления и изъязвлению слизистой. НР повышает выделение гастрина G-клетками и вызывает снижение выработки соматостатина D-клетками, в результате увеличивается уровень соляной кислоты. Кроме того, НР выделяет большое количество CO₂, и это приводит к возникновению метеоризма, нарушению моторики и изжоге [5, 12], угнетению апоптоза и избыточному росту определенных типов клеток. Полагают, что именно этим обусловлена наблюдающаяся при инфицировании НР гиперплазия париетальных (кислотообразующих) клеток желудка, гиперсекреция соляной кислоты и пепсина и в конечном итоге повышение вероятности рака желудка.

По данным многих исследователей, важная роль в развитии гастродуоденальных заболеваний принадлежит уреазной активности и токсинообразованию НР [13–15]. В частности, за последние годы накопилось достаточно большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о токсигенных свойствах НР [16, 17]. Имеется также большое количество работ, в которых показано, что важным фактором патогенности НР является высокая уреазная активность, т. к. уреазы считается вирулентной детерминантой, опосредующей как бактериальную адгезию, так и цитотоксическое действие НР [17, 18].

Размножение НР приводит к усилению ее агрессии, т. к. увеличивается продукция секретируемого НР цитотоксина белковой природы, ответственного за цитотоксическое действие в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [19].

Основные факторы вирулентности, их свойства и их связь с ассоциированными заболеваниями представлены в *табл. 1* [20].

Указанные бактериальные токсины способствуют некрозу, аутофагии и провоспалительным сигнальным каскадам [10]. Тем не менее НР сохраняется в желудке, несмотря на сильную воспалительную реакцию, что указывает на то, что в этом микроорганизме развиты сложные механизмы, чтобы обойти атаку иммунитета хозяина [21].

Помимо филогенетических различий между хозяином и патогеном, существуют специфические штаммовые различия, связанные с повышенным риском желудочных заболеваний. Штаммы *H. pylori*, несущие геномный остров размером 40 т.п.н., называемый sag-pathogenicity island (sag-PAI), были связаны с повышенным риском исхода желудочного заболевания [20]. Sag-PAI кодирует систему секреции типа IV (sagT4SS), которая представляет собой макромолекулярную наномашину, охватывающую как внутреннюю, так и внешнюю мембрану *H. pylori*. Функция sag-T4SS заключается в транспортировке субстратов, таких как пептидогликан, и эффекторных молекул, таких как онкогенный цитотоксин CagA, из бактериальной цитоплазмы в эпителиальную клетку хозяина. Активность T4SS оказывает множественное влияние на хозяина, включая активацию ядерного фактора κ B, секрецию хемокинов IL-8, перестройку цитоскелета хозяина и привлечение врожденных иммунных клеток к месту инфекции [22–25].

Помимо секреции цитотоксина sag-T4SS, *H. pylori* также секретирует порообразующий цитотоксин VacA [23]. VacA представляет собой белок массой 88 кДа, который секретируется через тип V или путь секреции аутопортера [26]. Он вызывает различные изменения в клетках-мишенях, включая вакуолизацию, деполяризацию мембранного потенциала, пермеабиллизацию, нарушение эндосомального и лизосомального переноса,

● **Таблица 1.** Факторы вирулентности *H. pylori*: функция и ассоциированная патология [20]

● **Table 1.** *H. pylori* virulence factors: function and associated pathology [20]

Фактор вирулентности	Основная функция	Ассоциированная патология
BabA/B	Адгезия	Язвенная болезнь, рак желудка
CagA	Дезагрегация плотных контактов эпителиоцитов, индукция провоспалительных цитокинов	Хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка, MALT-лимфома желудка
IceA	Воспаление	Язвенная болезнь
OipA	Адгезия, воспаление	Хронический гастрит
SabA	Адгезия	Хронический гастрит
UreA/B	Колонизация	Хронический гастрит
VacA	Вакуолизация и апоптоз эпителиоцитов	Язвенная болезнь, рак желудка

аутофагию, запрограммированный некроз и иммунную модуляцию, включая ингибирование активации и пролиферации Т-клеток. Интересно, что VacA и CagA, по-видимому, обладают антагонистическими свойствами: CagA – сильно провоспалительный, в то время как VacA – иммуносупрессивный, а VacA индуцирует деградацию CagA через аутофагические пути [27, 28]. Интересно, что как VacA, так и CagA часто совместно принимают участие в ответной регуляции на пищевые сигналы, что указывает на то, что *H. pylori* эволюционировала, чтобы совместно использовать оба этих токсина при определенных пищевых стрессах [29]. Таким образом, оба цитотоксина способствуют развитию *H. pylori*-зависимому патогенезу.

Кроме того, *H. pylori* использует набор белков внешней мембраны для облегчения взаимодействия хозяина и патогена. Адгезии BabA связывает углеводы групп крови ABO/Lewis-B слизистой оболочки и, следовательно, облегчает адгезию к поверхностям желудка. Прилипание к слизистой оболочке желудка и/или поверхности эпителия является важным первым шагом в колонизации и в конечном итоге способствует вирулентности бактерий и взаимодействию cag-T4SS с клетками-хозяевами [30, 31]. Другая адгезии, SabA, связывается с липидным рецептором и является членом семейства белков BabA [32]. При связывании с рецептором SabA способствует агрегации через связывание сиалил-Lex, процесс, который имеет решающее значение для выживания во враждебной для микроорганизма желудочной среде [33]. Кроме того, белок внешней мембраны *H. pylori* и белки семейства Nor, такие как воспалительный белок наружной мембраны A (OipA, кодируемый NorH) или белок NorZ, необходимы для связывания с эпителиальными клетками желудка. Хотя рецепторы хозяина для этих белков еще не идентифицированы, оба белка участвуют в воспалении и/или канцерогенезе [34, 35].

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ *H. PYLORI*

НР был определен Международным агентством по изучению рака как канцероген группы I и в настоящее время считается одной из возможных причин аденокарциномы желудка [36]. Инфекция НР является сильнейшим фактором риска развития рака желудка [37]. Хроническая колонизация НР приводит к гастриту почти у всех пациентов, однако у части людей персистирующая инфекция НР приводит к повышенному риску развития более тяжелых исходов заболевания, включая В-клеточную лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома), и инвазивную аденокарциному¹ [38]. Предполагается, что активная передача провоспалительных сигналов, инициированная инфекцией НР, приводит к атрофическому гастриту, кишечной метаплазии, дисплазии и, наконец, раку желудка [39].

Этот процесс, названный «путь Корреа», основан на хроническом воспалении слизистой оболочки желудка, которое способствует каскаду генотипических нарушений, которые в конечном итоге приводят к канцерогенезу [1, 40–42].

Рак желудка остается третьим, наиболее распространенным видом рака в мире, причем более половины приходится на Китай, Японию и Корею. Прогноз неблагоприятный: только 1 из 5 пациентов проживает более 5 лет после постановки диагноза. Почти 75% всех случаев рака желудка и 5,5% всех злокачественных новообразований во всем мире могут быть связаны с НР [21].

Эрадикация НР, безусловно, способствовала снижению заболеваемости раком желудка у различных групп риска [43–45].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ *H. PYLORI*

Фармакотерапия является основным методом лечения инфицированных НР и включает использование антибиотиков в сочетании с ингибиторами протонной помпы [1, 2, 38]. Вместе с тем даже эффективная фармакотерапия не решает все вопросы, связанные с лечением заболеваний, ассоциированных с НР [2, 46].

Одним из вариантов представляется расширение профилактической вакцинации против *H. pylori* [47]. Вакцины для массового применения и предотвращения инфекции пока не существует, однако во многих странах ведутся исследования по ее разработке. Одно из важных исследований пероральной вакцины (фаза 3), проведенное в Китае, продемонстрировало эффективность данного метода профилактики против инфицирования НР. Вакцинация привела к снижению риска заражения НР среди молодого населения [47].

РОЛЬ ПИТАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С *H. PYLORI*

Не вызывает сомнений, что наиболее существенную роль в лечении и профилактике ЖКТ играет качество и режим питания [48]. Согласно современным рекомендациям нутритивная профилактика и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с патологией ЖКТ.

Важным компонентом экологии желудочной среды является диета, и ее эффективность зависит от потребляемых питательных веществ.

Установлено, что существует положительная корреляция между калорийностью пищи и НР. Ежедневное употребление рыбы, оливкового масла, меда, гороха и бобов снижает вероятность наличия инфекции НР. Употребление сосисок, гамбургеров, жирного майонеза и безалкогольных напитков ассоциируется с инфекцией НР. Установлено, что здоровые люди чаще употребляют овощи и фрукты (морковь, томаты, лук, зеленый перец, яблоки, цитрусовые), чем заболевшие [49].

¹ International Agency for Research on Cancer. *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8). International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2014. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.

Диета, богатая цельными растительными продуктами (фрукты, овощи, цельнозерновые продукты, орехи, семена и бобы), позволяет снизить риск инфицирования НР. Исследованиями показано, что витамин С, содержащийся во многих фруктах и овощах, может способствовать предотвращению прогрессирования инфекции НР и снизить риск развития рака желудка [17, 50, 51].

Диета с высоким содержанием натрия, рафинированного зерна, красного мяса, переработанного мяса, добавленных сахаров, а также сушеных, маринованных или копченых продуктов связана, наоборот, с повышенным риском инфицирования НР. Чрезмерное потребление алкоголя также может увеличить риск этой инфекции [17, 50, 51].

В терапии пациентов с НР основной акцент делается на назначении фармакотерапии и диеты с мягким, щадящим и широким спектром действия [52].

К подобным препаратам могут быть отнесены в первую очередь биологически активные компоненты лекарственных растений, нормализующие аппетит, улучшающие процессы секреции и всасывания, благоприятно влияющие на защитные процессы в слизистой ЖКТ, деятельность нервной и эндокринной систем, регулирующие процессы пищеварения [53, 54] и подавляющие активность НР. Последнее крайне важно, учитывая, что обычные рационы питания, к сожалению, не полностью обеспечивают поступление в организм важнейших микронутриентов, биологически активных веществ, обеспечивающих многие регуляторные процессы, нарушенные при заболеваниях ЖКТ и важнейшим источником которых являются растительные экстракты. Таким образом, значимую роль приобретают диетические продукты питания, содержащие растительные компоненты, целенаправленно воздействующие на слизистую оболочку и обладающие не только противовоспалительной, репаративной, обезболивающей, иммуномодулирующей активностью, но и прямым подавляющим влиянием на НР.

Растительные экстракты, проявляющие антихеликобактерное действие, являются основным источником важнейших биологически активных соединений, в частности, таких как полифенолы, флавоноиды и полисахариды, которые могут взаимодействовать с клетками слизистого барьера, изменяя клеточный метаболизм и модифицируя механизмы клеточной регуляции [55–58].

Фенольные соединения, такие как флавоноиды и их производные, широко распространенные в самых разнообразных съедобных растениях, включая листовые овощи, фрукты (клубника, яблоко и т. д.), чай и др., наряду с различными биологическими активностями, обладают и выраженным антимикробным, антихеликобактерным действием [59, 60]. Флавоноиды обладают множественными биологическими эффектами, включая противовирусное, антитромботическое, противоишемическое, противовоспалительное, антигистаминное, антиоксидантное, и блокируют активность свободных радикалов [57]. Фенольные соединения являются основными соединениями, связанными с положительным влиянием на здоровье человека в целом и проявляющими клинически значимые позитивные эффекты при гастрите, язвенной

болезни и онкологических заболеваниях. Гастропротекторный эффект флавоноидов, по-видимому, связан с увеличением эндогенных простагландинов, снижением секреции гистамина, поглощением свободных радикалов, производных кислорода, и даже стимуляцией образования слизи клетками желудка [61, 62].

Полифенолы, содержащиеся в ягодах (черника, малина, клубника и ежевика), еде, ненасыщенных жирах (омега-3), оливковом масле, куркумине и чесноке, также были исследованы на предмет их потенциального защитного действия, в котором была установлена их эффективность [17, 50, 51].

Установлено, что изотиоцианаты, содержащиеся в овощах семейства крестоцветных, таких как брокколи, редис и овощи семейства капустных, могут оказывать бактерицидное действие на НР. Среди производных из группы изотиоцианата особенно активным действием обладает сульфорофан, содержится в высоких концентрациях в брокколи и в еще более высоких концентрациях в ростках брокколи. В исследовании с участием 48 бессимптомных пациентов и подтвержденной инфекцией НР ежедневное потребление 70 г проростков брокколи в течение 2 мес. привело к значительному снижению бактериальной колонизации по сравнению с плацебо [63].

Потребление ферментированных продуктов в отношении НР остается спорным. Учитывая, что указанные продукты содержат пробиотики, то они могут дать протективный эффект. Однако наличие в ферментированных продуктах нитрозаминов может увеличить риск рака желудка. Некоторые штаммы пробиотиков также могут быть эффективны. Систематический обзор пяти рандомизированных контролируемых исследований, обобщающий данные, полученные у 1 307 лиц, показал, что комбинированное лечение инфицированных *H. pylori* с включением в схему традиционной фармакотерапии пробиотика *Sacharomyces boulardii* сопровождается увеличением скорости эрадикации и снижением частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [64].

Некоторые режимы питания и компоненты пищи могут снизить вирулентность инфекции НР. Продукты питания, такие как фрукты и овощи, специальные специи, продукты пчеловодства (например, мед и прополис), и пробиотики положительно воздействуют на организм при НР-инфицировании [65]. Эффект фруктов и овощей обусловлен содержанием в них антиоксидантных соединений, таких как биофлавоноиды, фитохимические вещества и аскорбиновая кислота. Наряду с фруктами и овощами, позитивное влияние оказывает зеленый чай за счет содержания в нем полифенольных катехинов [65], которые к тому же могут оказывать антибактериальное действие на *H. pylori* и положительные эффекты, препятствующие повреждению слизистой оболочки желудка [66]. Продукты/напитки, содержащие полифенолы, такие как красное вино и зеленый чай, оказывают ингибирующее действие на важнейший фактор патогенности и токсичности – уреазную активность *H. pylori* [67].

Молоко и молочные продукты являются продуктами питания, которые, как предполагается, обладают защит-

ным действием против инфекции НР и могут способствовать повышению эффективности лечения. Особенно это касается пробиотиков на основе ферментированного молока, бычьего лактоферрина, обогащенного иммуноглобулином, α -лактальбумина и сыворотки [68]. Кроме того, эти питательные вещества могут уменьшать воспаление, связанное с НР, путем блокирования высвобождения IL-8 из эпителиальных клеток желудка [69].

Использование пробиотиков в лечении НР-инфекции может уменьшить побочные эффекты, а применение пробиотиков более двух недель значительно повышает эффективность терапии [70]. Пробиотики продемонстрировали свои положительные эффекты за счет поддержания барьера слизистой оболочки желудка и кислотности и обеспечения защиты от вредных воздействий НР. Кроме того, пробиотики, конкурируя с НР на эпителии слизистой оболочки желудка, обеспечивают выработку анти-Н. *pylori*-веществ, таких как уксусная, пропионовая и масляная кислоты, поддерживающие регуляцию иммунных функций и секрецию защитного секреторного иммуноглобулина А, что улучшает состояние слизистой оболочки, ее защитные свойства и укрепляет связи между эпителиальными клетками [70].

К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят [71, 72]:

- выработку веществ, ингибирующих процессы метаболизма НР;
- подавление адгезивных свойств НР;
- модулирование иммунного ответа макроорганизма, в т. ч. ингибирование высвобождения IL-8 в ответ на инвазию НР.

Наиболее часто в клинических исследованиях изучалась эффективность таких пробиотиков, как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus sup.*, а также *Difidobacterium lactis* и *bifidum* [12, 64].

H. pylori в слизистой оболочке желудка может вызвать нарушение всасывания большинства витаминов и минералов, в частности витамина В12 и фолата [73, 74]. Инфекция НР является одним из важных факторов мальабсорбции витамина В12. Низкая секреция кислого пепсина приводит к уменьшению высвобождения свободного витамина В12 из пищевых компонентов, что способствует чрезмерному росту бактерий, которые связывают витамин В12 для собственного питания [75, 76]. Показано, что НР был обнаружен у 56% из 138 пациентов с дефицитом витамина В12, а эрадикация инфекции НР положительно влияла на В12-обусловленную анемию, и, соответственно, после эрадикации уровень витамина В12 в сыворотке у большинства пациентов повысился [77]. Наличие НР на слизистой оболочке желудка также влияет на снижение всасывания и, соответственно, на уровни витамина С в организме. При этом снижение секреции желудочной кислоты, дефицит аскорбиновой кислоты и блокада активности белка, связывающего железо, приводят к тому же дефициту железа у пациентов с НР [78].

В присутствии НР, а также гипохлоргидрии и ахлоргидрии значительно снижается и биодоступность β -каротина, а инфекция НР и низкий уровень В-каротина в плазме способствуют повышенному риску атрофии желудка [79].

Известно, что заболевания ЖКТ, ассоциированные с НР, сопровождаются и отягощаются дефицитом микроэлементов.

При хроническом гастродуодените у подростков в сыворотке крови был снижен уровень фосфора в 1,4 раза, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки – уровень сывороточного железа в 2,5 раза и магния в 1,3 раза.

При изучении микроэлементов статуса в ткани волос дефицит микроэлементов был более информативным и достоверным. При хроническом гастродуодените снижены уровень магния в 2,2 раза, цинка в 1,5 раза. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки снижены уровень селена в 5,5 раза, магния в 4 раза, железа в 2 раза и цинка в 1,5 раза² [79].

Уровень снижения эссенциальных микроэлементов (фосфора, магния, железа, цинка, селена) в сыворотке крови и ткани волос у подростков с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки зависит от степени и характера воспалительных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, от длительности заболевания, наличия инфекции НР [79].

Проницаемость слизистой оболочки значительно нарушается под воздействием инфекции НР. В связи с этим диета должна учитывать влияние продуктов питания и их компонентов на состояние слизистой оболочки желудка (табл. 2).

Известно, что одним из важных механизмов инфицирования НР выступает взаимодействие бактериальных адгезинов, расположенных на наружной клеточной стенке, с гликопротеинами и эпителиальными муцинами слизистой оболочки. В связи с этим важная роль в подавлении этой активности адгезинов принадлежит растительным полисахаридам. Растительные полисахариды могут взаимодействовать с бактериальными адгезинами и препятствовать инфицированию слизистой ЖКТ НР. Показано, что полисахариды препятствуют образованию связи адгезинов с муцином, а подобная связь, как известно, способствует инфицированию НР. Эти положительные эффекты позволяют говорить о том, что естественные ингибиторы роста бактерий и воспаления могут быть альтернативой антибактериальной терапии для уничтожения бактерий и могут использоваться в качестве дополнения к традиционной эрадикационной терапии [60, 80–82].

Целый ряд продуктов питания и пищевых растений повышает эрадикацию НР за счет воздействия на среду его обитания, размножения и функционирования.

Одним из них является продукт пчеловодства – прополис, который повышает эффективность лечения и значительно уменьшает частоту нежелательных явлений³ [83, 84].

Феноловые соединения, такие как флавоноиды и их производные, также оказывают антимикробное действие

² Катаева И.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых микроэлементов при хроническом гастродуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков: автореф. дис. ... к-та мед. наук. Ставрополь; 2009. 22 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/kliniko-patogeneticheskoe-znachenie-nekotorykh-mikroelementov-pri-khronicheskom-gastroduodenite>.

³ Белоусова Н.Л. Прополис в комплексной эрадикационной терапии хеликобактериоза: автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.; 2012. Режим доступа: <https://medical-diss.com/medicina/propolis-v-kompleksnoy-eradikatsionnoy-terapii-helikobakterioza>.

● **Таблица 2.** Влияние продуктов питания и их компонентов на проницаемость слизистой оболочки [20]

● **Table 2.** Effects of food products and their components on intestinal permeability [20]

Продукт (источники)	Влияние на проницаемость слизистой	Механизм действия
Витамины		
Витамин D	Снижает	Усиление экспрессии некоторых трансмембранных белков (окклюдина, клаудины) и белков цитозольного каркаса (ZO-1). Перераспределение клаудина-1 и окклюдина
Ретинол (витамин А)	Снижает	Нейтрализация токсина A Clostridium difficile
Полифенолы		
Кверцетин (каперсы, гречневая крупа, лук яблоки, перец, чеснок, зеленый чай, цитрусовые)	Снижает	Повышение экспрессии клаудина-4 в семействе ZO-2, окклюдина и клаудина-1
Кемпферол (капуста, бобы, чай, шпинат, брокколи)	Снижает	Улучшение связи ZO-1/2, окклюдина и клаудина-1/3/4 с цитоскелетом
Генистеин (соя, фасоль, клевер луговой и полевой, софора японская, хмель обыкновенный)	Снижает	Подавление перераспределения и диссоциации комплекса окклюдина/ZO-1. Ингибирование эффектов фактора некроза опухоли (TNF-α)
Эпигаллокатехин (листья чая)	Снижает	Подавление эффектов гамма-интерферона (γ-IFN)
Куркумин	Снижает	Ингибирование эффектов фактора некроза опухоли (TNF-α) IL-1
Дитерпеновые гликозиды		
Капсаноизид (перец стручковый)	Повышает	Изменяет соотношение в актине фрагментов F-актина и G-актина
Жирные кислоты (длинно-, средне- и короткоцепочечные) Источники – растительные масла (подсолнечное, оливковое, льняное, рапсовое и др.)		
Эйкозапентаеновая и докозапентаеновая	Повышает Снижает	Регуляция активности протеинкиназы C Снижает проницаемость, опосредованную IL-4
Капроновая	Повышает	Перераспределение окклюдина и активация ZO-1/MLCK (легкая цепь миозиновой киназы)
Лауриновая	Повышает	Активация MLCK (легкая цепь миозиновой киназы)
Уксусная и пропионовая	Снижает	Активация сигнального пути PI3K (фосфоинозитид-3киназа)
Минералы		
Недостаток цинка	Повышает	Перераспределение окклюдина, ZO-1, E-кадгерина, -катенина и F-актина
Алкоголи		
Этанол	Повышает	Перераспределение окклюдина и активация ZO-1/MLCK
Полисахариды		
Хитозан	Повышает	Перераспределение ZO-1 и F-актина

по отношению к инфекции НР. Возможно, что катехины, основной компонент зеленого чая, могут губительно ингибировать уреазу НР. Зеленый чай подтвердил свои бактерицидные и бактериостатические свойства в опытах *in vitro*, в то время как в исследованиях *in vivo* было показано, что его употребление, когда его принимают перед инфекцией, предотвращает воспаление слизистой желудка, а при его приеме после инфекции – снижает масштабы гастрита. При изучении анти-*H. pylori*-активности 53 растений, которые применяются в народной медицине для лечения желудочно-кишечных расстройств, установлено, что около 77% изученных растений активны, имея от умеренной до сильной антибакте-

риальной активности против НР. Так как некоторые из этих лекарственных растений используются как приправы или пищевые ингредиенты, например *Ocimum basiliscum*, *Persea americana*, *Lippia berlandieri*, *Teloxys graveolens*, то можно предположить, что частое их употребление может оказать профилактическое действие путем подавления популяции НР у зараженных людей [85].

Полисахариды солодки уменьшают адгезию НР к слизистой оболочки, а сок клюквы ингибирует специфичную к сиаловой кислоте адгезию НР к слизистой желудка [86].

Имеются данные о большом количестве натуральных продуктов, ингибирующих *H. pylori*: чеснок, зеленый чай, куркума, солодка, прополис, девясил, виноград (кверце-

тин, ресвератрол), абрикос, айр, анис, экстракт апельсина, корок, экстракт барбариса, кожура граната, сок грейпфрута, душица, кориандр, корица, ламинария, полынь, ревен, чабрец, черный перец, фенхель, щавель [87–118].

Несмотря на большое количество исследований об эффективности и пользе определенных натуральных продуктов при инфекции НР, многие из них носят эпизодический характер.

Однако, учитывая, что эти продукты могут входить в состав блюд, напитков, то их включение в состав диеты в том или ином виде является обоснованным, т. к. при прочих равных они могут благоприятно повлиять на состояние организма.

ДИЕТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ССООЦИРОВАННЫХ С *H. PYLORI*

Диетотерапия занимает ведущую роль в течении заболеваний ЖКТ, в т. ч. ассоциированных с НР. Попытки делать акцент лечения только на фармакотерапии удлиняют период лечения, удорожают его и в конечном счете приводят к рецидиву.

Этиология, патогенез и клиническая картина заболеваний ЖКТ, сопряженных с *H. pylori*, определяют характер рекомендуемого питания, которое должно быть нацелено на решение следующих задач:

- коррекцию метаболических нарушений [119–121];
- формирование оптимальной пищевой и энергетической ценности рациона для обеспечения энергетических и пластических функций организма [119–121];
- купирование нутритивной недостаточности [48, 119–121];
- устранение витаминного и микроэлементного дисбаланса (B12, Ca, Mg, Fe) [119, 122];
- поддержание эффективного иммунного ответа [48, 119, 120];
- создание среды для адекватной защитной и эффективной самоограничивающейся и саморазрешающейся воспалительной реакции без дополнительного повреждения клеток и тканей [119–121];
- пополнение рациона элементами, которые обеспечивают детоксикацию, облегчают организму работу с каталитами и/или побочными продуктами, возникающими вследствие как токсичного воздействия *H. pilory*, так и самого иммунного ответа, повреждения или нарушения функции органов и тканей, а также в результате применения лекарственных средств во время лечения заболевания [123, 124];
- обеспечение быстрой и как можно более полной регенерации тканей без поддержания жизнеспособности патогена и ускользания его от иммунного надзора в организме хозяина [48, 119, 120];
- восстановление микробиома [12, 124];
- повышение антиоксидантной защиты [12, 119, 122];
- использование продуктов, негативно влияющих на размножение и функционирование *H. pylori* [12, 84];
- снижение секреторной активности, исключение раздражающих продуктов [119, 125];

- снижение pH желудочного сока [119–121];
- повышение защитных свойств слизистой оболочки [119, 125];
- обеспечение эпителизации нарушенной слизистой оболочки [119, 120];
- снижение проницаемости слизистой оболочки [20];
- уменьшение адгезии НР [60];
- нормализация моторной функции ЖКТ [119, 120].

В период хронического течения заболеваний ЖКТ, ассоциированных с НР, применяют основной вариант стандартной диеты, а при наличии обострения – диету с химическим и механическим щажением. Независимо от проявления заболевания должны соблюдаться определенные ограничения в диете.

Основные принципы диетического питания больных язвенной болезнью, выработанные много лет назад, сохраняют актуальность и в настоящее время. Остаются в силе рекомендации частого (5–6 раз в сутки), дробного питания, механического, термического и химического щажения слизистой оболочки желудка. По старой классификации показано назначение диеты №1 по М.И.Певзнеру.

Из пищевого рациона необходимо исключить продукты, раздражающие слизистую оболочку желудка и возбуждающие секрецию соляной кислоты: крепкие мясные и рыбные бульоны, жареную и наперченную пищу, копчености и консервы, приправы и специи (лук, чеснок, перец, горчицу), соленья и маринады, газированные фруктовые воды, пиво, белое сухое вино, шампанское, кофе, цитрусовые. Следует отдавать предпочтение продуктам, обладающим выраженными буферными свойствами (т. е. способностью связывать и нейтрализовать соляную кислоту). К ним относятся мясо и рыба (отварные или приготовленные на пару), яйца, молоко и молочные продукты. Разрешаются также макаронные изделия, черствый белый хлеб, сухой бисквит и сухое печенье, молочные и вегетарианские супы. Овощи (картофель, морковь, кабачки, цветная капуста) можно готовить тушеными или в виде пюре и паровых суфле. В пищевой рацион можно включать каши, кисели из сладких сортов ягод, муссы, желе, печеные яблоки, какао с молоком, некрепкий чай.

Диета должна отвечать следующим требованиям:

- обеспечивать химическое и механическое щажение при всех приемах пищи (блюда вареные и на пару, протертые и непротертые) [119–121];
- питание должно быть дробным (6–8 приемов пищи) [119–121];
- содержание белков 85–90 г, углеводов 300–330 г, жиров 70–80 г, суточная калорийность 2 170–2 400 Ккал [119–121];
- ограничение соли до 5–8 г/сут [119–121];
- температура пищи от 15 до 60–65 °C [119–121].

Используемая диета должна:

- быть разнообразной и сбалансированной;
- содержать антиоксиданты, железо, витамины С, B12, Ca, Mg, Zn, β-каротин, пищевые волокна [12, 82–85, 119, 122];
- включать пре- и пробиотики [64, 120];
- содержать продукты, влияющие на размножение и функционирование *H. pylori* (прополис, девясил, куркумин и др.) [84, 122];

■ снижать секреторную активность, исключать раздражение (употреблять вареные овощи и вареные и печеные фрукты и ягоды);

■ повысить защитные свойства слизистой оболочки и снизить ее проницаемость за счет использования продуктов, содержащих слизистые вещества, – овсяные, рисовые и льняные каши, бананы, картофель, тыква;

■ способствовать эпителизации (полиненасыщенные жирные кислоты, витамин А, β-каротин, облепиха, альбумин);

■ ограничить потребление продуктов, повышающих pH желудка, больше употреблять продуктов с выраженными буферными свойствами (паровые или вареные мясо, рыба, яйца, молочные продукты, масла, кисели, картофель, бананы, абрикосы).

■ ограничить продукты, стимулирующие желудочную секрецию (крепкие, наваристые супы, сало, жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай, кофе, какао) [119–121].

В стадии ремиссии диета постепенно расширяют, стремясь приблизиться к рациональному питанию, с исключением сильных химических раздражителей слизистой оболочки желудка и стимуляторов желудочной секреции.

Больные должны получать большее количество пищевой клетчатки в виде термически обработанных или сырых овощей и фруктов. Это способствует нормализации кишечного пассажа, улучшению пищеварения и обмена веществ, помогает купировать симптоматику дисбиоза кишечника и способствует профилактике его возникновения [119, 120]. Следует ограничить употребление консервов, копченостей, жареного, газированных напитков и алкоголя, острых пряностей и специй [119–121].

В период обострения, в т. ч. язвенной болезни, следует:

- увеличить потребление белков до 100–120 г,
- снизить потребление углеводов (на 25–30%),
- использовать слизистые блюда (овсяную, гречневую каши, молочные и растительные белки) [119, 120, 126].

В целом лечебное питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и включает пищевые рационы с установленным химическим составом, энергетической ценностью, состоящие из определенных продуктов [119, 121, 127]. Недостаточность питания приводит к снижению адаптационных возможностей организма, что осложняет лечение пациента и создает условия для пролонгирования и обострения заболевания.

Следует учитывать, что заболевания, вызванные *H. pylori*, часто сопровождаются нарушением аппетита как за счет попытки «заесть боль», так и за счет боязни «вызвать боль». Необходим профессиональный индивидуальный подход к организации питания у таких больных.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ

Стандартные диеты в основном разработаны для использования в условиях стационаров [48]. Однако основное лечение большей части больных с целью подавления хеликобактер-ассоциированной патологии про-

водится амбулаторно, в связи с чем важное значение приобретает возможность пациента питаться правильно дома, готовить еду с учетом рекомендаций врача-диетолога (в требуемом ассортименте, с правильной кулинарной обработкой, разнообразно, с соблюдением требований по пищевой, энергетической и биологической ценности). К сожалению, это не всегда возможно, и большое значение после выписки из стационара и в амбулаторных условиях приобретают продукты для лечебного и профилактического питания. Преимуществом лечебно-профилактических продуктов питания является возможность длительного использования без существенных побочных эффектов и с учетом типа патологии ЖКТ, совместимость со многими диетами, фармакотерапией, различных специализированных продуктов между собой, оптимальный способ поступления этих продуктов в организм, а также простота в их приготовлении.

В России разработаны и производятся специальные лечебные диетические продукты для питания больных с заболеваниями ЖКТ и детоксикации организма, в т. ч. имеющие клинические подтверждения эффективности при комплексном лечении.

1. При заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с НР, особенно в период обострения, целесообразно использовать лечебное питание, обеспечивающее поступление в организм необходимых нутриентов, соблюдение режимов химического и механического щажения, снижение альбуминемии, дробность, умеренность при приеме пищи, низкое содержание поваренной соли. Это достигается включением в рацион следующих специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания «Леовит GASTRO» при болезнях ЖКТ:

- «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», обладающий противовоспалительными свойствами, снижающий явления диспепсии, уменьшающий концентрацию НР;
- «Каша овсяная с травами и семенем льна» с обезболивающим, защитным действием, также уменьшающая явления диспепсии;
- «Коктейль белково-облепиховый», способствующий эпителизации слизистой, повышению уровня белка и альбумина в крови;
- Кисель «Желудочный нейтральный Леовит», снижающий диспепсические проявления и воспаление, улучшающий состав микробиома, повышающий эпителизацию слизистой.

В целом эти продукты способствуют не только облегчению симптомов диспепсии, но и значительному улучшению общего состояния пациента, уменьшению болей, дискомфорта, повышению качества жизни, снижению воспаления концентраций АСТ, АЛТ, ГГТ, С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня глюкозы и холестерина, увеличению уровня альбумина в крови, а также эпителизации. Они обладают активностью по отношению к НР за счет содержания в своем составе прополиса, девясила, куркумы, солодки, кожуры граната, абрикоса, экстракта барбариса, аира и других компонентов.

● **Таблица 3.** Рекомендуемые продукты диетического лечебного питания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*

● **Table 3.** Recommended dietary health foods in *H. pylori*-associated gastrointestinal diseases

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клинко-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
1	Суп-пюре овощной с травами и овсянкой	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка, гастронутриентов, в т. ч. прополиса, девясила, барбариса	- Уменьшение явлений диспепсии. - Снижение явлений дискомфорта. - Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ). - Снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ). - Нормализация уровня глюкозы. - Гипохолестеринемическое действие. - Восполняет дефицит нутриентов	1–2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно
2	Каша овсяная с травами и семенем льна	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка, гастронутриентов, в т. ч. граната, куркумы	- Уменьшение явлений диспепсии. - Уменьшение болей. - Снижение явлений дискомфорта. - Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ). - Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ). - Нормализация уровня глюкозы. - Гипохолестеринемическое действие. - Восполняет дефицит нутриентов	1–2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно
3	Коктейль белково-облепиховый	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка, гастронутриентов, в т. ч. девясила, куркумы	- Снижение явлений дискомфорта. - Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ). - Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ). - Нормализация уровня глюкозы. - Гипохолестеринемическое действие. - Нормализация белкового обмена (улучшение параметров протеинограммы, повышение концентрации альбумина). - Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации. - Восполняет дефицит нутриентов	1–2 раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина в составе приема пищи или самостоятельно
4	Кисель «Желудочный нейтральный»	Продукт питания для щадящей диеты. Содержит гастронутриенты, в т. ч. прополис, пектин. Пребиотик	- Уменьшение явлений диспепсии. - Уменьшение болей. - Снижение явлений дискомфорта. - Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ). - Антиоксидантное действие. - Снижение уровня ПОЛ. - Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации. - Повышение качества жизни. - Улучшает иммунный статус	1–2 раза в день во время второго завтрака и полдника
5	Напиток для детоксикации	Источник кофакторов и коферментов детоксикации. Источник витаминов А, С, Е, В6, РР, минералов (цинк, марганец, селен), антиоксидантов. Пребиотик	- Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма. - Нормализация цикла Кребса. - Повышение антиоксической функции печени. - Повышение антиокислительной активности организма. - Восполнение дефицита витаминов (С, В2, В6, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se). - Нормализация деятельности микробиома	1–2 раза в день утром и в обед (второй прием продукта при приеме 2 раза в день) курсом от 3 до 6 мес. до нормализации маркеров интоксикации
7	Кисель «Витаминный ФОРТЕ»	Продукт питания для щадящей диеты. Источник витаминов С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н. Содержит пектин. Пребиотик	- Восполнение дефицита витаминов С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н. - Нормализация деятельности микробиома. - Общеукрепляющее действие	1–2 раза в день

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

Лечебное питание «Леовит GASTRO» употребляется как дополнение к диетическому меню при любом приеме пищи или самостоятельно:

- на завтрак «Каша овсяная с травами и семенем льна»;
- на второй завтрак кисель «Желудочный нейтральный Леовит»;
- на обед «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», «Коктейль белково-облепиховый»;
- на ужин «Каша овсяная с травами и семенем льна».

Перед сном по желанию пациента применяется на выбор коктейль белково-облепиховый или кисель «Желудочный нейтральный Леовит» [127–133].

В качестве дополнения допускается использование блюд оптимизированного состава для основных вариантов стандартных диет, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях России, включая отварные или запеченные блюда из мяса, птицы, рыбы, творога, яиц, овощей, кисломолочные продукты [127]. Лечебное питание может проводиться в стационаре и в течение не менее 2 нед. после выписки.

Рекомендуется использовать эти продукты в случае отсутствия возможности дома соблюдать диетическое питание, а также при выходе на работу или в поездке с целью профилактики обострений [127–132].

2. Для компенсации дефицита витаминов и микроэлементов, образующегося вследствие нарушения обмена веществ и всасывания этих нутриентов в кишечнике, самостоятельных ограничений в питании и обеспечения антиоксидантами оправданно использовать поливитаминные напитки щадящего действия в виде специализированных продуктов диетического питания: кисель «Витаминный ФОРТЕ», содержащий витамины С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н и пребиотики (табл. 3). Возможно употребление и других доступных напитков аналогичного действия [119–121, 126]. Прием указанных лечебных или профилактических витаминосодержащих продуктов рекомендуется 1–2 раза в сутки в соответствии с выраженностью имеющегося дефицита [124].

3. Принимая во внимание положительную роль пробиотиков в ингибировании процессов метаболизма НР и подавлении их адгезии [12], а также для снижения риска развития кишечной диспепсии на фоне приема антибиотиков целесообразна коррекция дисбиоза, предлагающая комплексный подход.

Мероприятия по коррекции дисбиоза толстой кишки предусматривают использование пре-, про-, син- и метаболитов. Пребиотики ферментируются кишечной микрофлорой, генерируя различные метаболиты, играющие важную роль в восстановлении и функционировании микрофлоры, улучшают состояние слизистой оболочки, укрепляют защитные функции эпителия [5, 124, 134], нормализуют иммунный ответ.

В связи с этим в диетотерапии целесообразно использовать специализированные лечебные диетические и профилактические продукты со свойствами пребиотиков, содержащие лактозу, олигополисахариды, пектин, инулин, другие пищевые волокна: кисель «Желудочный нейтральный Леовит», кисель «Общеукрепляющий

Леовит». Инулины и пектины присутствуют также в составе специализированных продуктов лечебного диетического питания «Каша с травами и семенем льна» и «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой». Эти продукты могут уже входить в состав меню для механического и химического щажения или употребления самостоятельно 1–2 раза в течение дня.

По мере улучшения состояния пациента диета может быть более расширена. При этом следует уделять особое внимание рекомендованным продуктам питания и имеющимся ограничениям. Однако грубые нарушения диеты всегда сопровождаются обострениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция *H. pylori* по-прежнему остается важной медико-социальной причиной многочисленной патологии желудочно-кишечного тракта как в России, так и во многих странах мира. Возникающие под влиянием колонизации микроорганизма нарушения функциональной активности органов ЖКТ обусловлены главным образом возникающим дефицитом микронутриентов в результате нарушений процессов их поступления в организм через слизистую оболочку гастроинтестинальной системы.

Как известно, диетотерапия занимает ведущую роль в лечении заболеваний ЖКТ, в т. ч. ассоциированных с НР. Несмотря на успехи в фармакотерапии данной патологии, крайне актуальным является создание новых подходов в оптимизации ационов питания при заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с *H. pylori*, в первую очередь с целью восполнения дефицитов микронутриентов и биологических активных соединений. Разработка отечественных специализированных диетических продуктов лечебного питания, содержащих в своем составе компоненты преимущественно растительного происхождения и природные биологически активные субстанции, решающие основные задачи нутритивной поддержки заболеваний ЖКТ, – актуальная научно-практическая задача. Продукты диетического лечебного питания для их применения при заболеваниях ЖКТ, ассоциированных с НР, разработанные отечественной компанией ООО «Леовит нутрио», показали высокую эффективность и безопасность при многих желудочно-кишечных заболеваниях благодаря наличию в них важнейших микронутриентов и биологически активных компонентов, дефицит которых возникает при колонизации НР. В заключение следует отметить, что лечебные продукты питания, прошедшие клинические исследования в ведущих научно-клинических учреждениях России, могут применяться не только как дополнение к основному рациону питания пациентов, но и как самостоятельное питание для профилактики и терапии заболеваний ЖКТ, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией.



Поступила / Received 30.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2022
Принята в печать / Accepted 14.09.2022

Список литературы / References

- Haley K.P., Gaddy J.A. Nutrition and *Helicobacter pylori*: Host Diet and Nutritional Immunity Influence Bacterial Virulence and Disease Outcome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:3019362. <https://doi.org/10.1155/2016/3019362>.
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Тряпышко А.А. VII Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. 2021. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/17102021>. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Dekhnic N.N., Kozlov R.S., Tryapysko A.A. Draft VII recommendation on the diagnosis and hazards associated with *Helicobacter pylori*. Project of methodical structures. 2021. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/17102021>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
- Шурина И.С., Гуляев А.Н. Инфекции *Helicobacter pylori*: современный взгляд на проблему. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2007;(11):29–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-helicobacter-pylori-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-1>. Shurina I.S., Gulyaev A.N. *Helicobacter pylori* infections: a modern view of the problem. *Vestnik of Saint Petersburg University.* 2007;(11):29–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-helicobacter-pylori-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-1>.
- Порядин Г.В. (ред.). *Патофизиология (общая и клиническая патофизиология): в 2 т. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. Т. II, 646 с.* Poryadin G.V. (ed.). *Pathophysiology (general and clinical pathophysiology): In 2 vols.* Moscow: Medical Information Agency; 2022. Vol. II, 646 p. (In Russ.)
- Lopetuso, L.R., Chowdhry S., Pizarro T.T. Opposing functions of classic and novel IL-1 family members in gut health and disease. *Front Immunol.* 2013;4:181. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00181>.
- Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L., Scaldaferri F., Pulcini G. et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019;11(10):2393. <https://doi.org/10.3390/nu1102393>.
- Moodley Y., Linz B., Bond R.P., Nieuwoudt M., Soodyall H., Schlegelbusch C. et al. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathogens.* 2012;8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002693>.
- Kodaman N., Pazos A., Schneider B.G., Piazzuelo M., Mera R., Sobota R. et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(4):1455–1460. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318093111>.
- Kodaman N., Sobota R.S., Mera R., Schneider B.G., Williams S.M. Disrupted human-pathogen co-evolution: a model for disease. *Front Genet.* 2014;5:290 <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00290>.
- Bravo L.E., Van Doorn L.-J., Realpe J.L., Correa P. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2839–2842. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07031.x>.
- Маев И.В. (ред.). *Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 976 с.* Maev I.V. (ed.). *Diseases of the stomach.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 976 p. (In Russ.)
- Рожавин М.А. Патогенные свойства *Campylobacter pylori*. *Клиническая микробиология.* 1989;(3):20–24. Rozhavin M.A. Pathogenic properties of *Campylobacter pylori*. *Klinicheskaya mikrobiologiya.* 1989;(3):20–24. (In Russ.)
- Пасечников В.Д., Чуков С.З. Значение геномной гетерогенности штаммов *Helicobacter pylori* в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001;(3):7–11. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. Significance of genomic heterogeneity of *Helicobacter pylori* strains in the development of associated pathology of the gastroduodenal zone. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2001;(3):7–11. (In Russ.)
- Чуков С.З., Пасечников В.Д. Особенности иммунологического ответа у *Helicobacter pylori*-инфицированных больных хроническим гастритом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2001;(6):48–52. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/elbib/Article.aspx?id=68634>. Chukov S.Z., Pasechnikov V.D. Features of the immunological response in *Helicobacter pylori*-infected patients with chronic gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2001;(6):48–52. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/elbib/Article.aspx?id=68634>.
- Горячкина Л.А., Борзова Е.Ю. Роль хеликобактерной инфекции в патогенезе хронической крапивницы. *Аллергология.* 2004(1):31–39. Режим доступа: <http://elbib.fesmu.ru/elbib/Article.aspx?id=109012>.
- Goryachkina L.A., Borzova E.Yu. The role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of chronic urticaria. *Allergology.* 2004;(1):25–26. (In Russ.) Available at: <http://elbib.fesmu.ru/elbib/Article.aspx?id=109012>.
- Домаарадский И.В. Вопросы патогенности *Helicobacter pylori*. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2001;(2):45–47. Domaradsky I.V. Issues of pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2001;(2):45–47. (In Russ.)
- Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Микрофлора слизистой оболочки ulcerозной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2001;(5):12–15. Chervinets V.M., Bondarenko V.M., Bazlov S.N. Microflora of the mucous membrane of the ulcerous zone of patients with duodenal ulcer. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2001;(5):12–15. (In Russ.)
- Алиева Х.М., Самедов А.С., Агаева Э.М. О некоторых факторах патогенности *Helicobacter pylori*. *Биомедицина.* 2006;(4):19–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-nekotorykh-faktorah-patogennosti-helicobacter-pylori/viewer>. Alieva Kh.M., Samedov A.S., Agayeva E.M. On some pathogenicity factors of *Helicobacter pylori*. *Biomedicine.* 2006;(4):19–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-nekotorykh-faktorah-patogennosti-helicobacter-pylori/viewer>.
- De Santis S., Cavalcanti E., Mastroratti M., Jirillo E., Chieppa M. Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Front Immunol.* 2015;6:612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00612>.
- Varbanova M., Frauenschläger K., Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1031–1042. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.005>.
- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>.
- Segal E.D., Lange C., Covacci A., Tompkins L.S., Falkow S. Induction of host signal transduction pathways by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(14):7595–7599. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7595>.
- Sharma S.A., Tummuru M.K.R., Blaser M.J., Kerr L.D. Activation of IL-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor nuclear factor- κ B in gastric epithelial cells. *J Immunol.* 1998;160(5):2401–2407. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9498783>.
- Tummuru M.K.R., Sharma S.A., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* picB, a homologue of the Bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Molecular Microbiology.* 1995;18(5):867–876. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.18050867.x>.
- Hofman V., Ricci V., Galmiche A., Brest P., Auberger P., Rossi B. et al. Effect of *Helicobacter pylori* on polymorphonuclear leukocyte migration across polarized T84 epithelial cell monolayers: role of vacuolating toxin VacA and cag pathogenicity island. *Infection and Immunity.* 2000;68(9):5225–5233. <https://doi.org/10.1128/iai.68.9.5225-5233.2000>.
- Su B., Ceponis P.J.M., Sherman P.M. Cytoskeletal rearrangements in gastric epithelial cells in response to *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 10):861–867. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05229-0>.
- McClain M.S., Iwamoto H., Cao P., Vinion-Dubiel A., Li Y., Szabo G. et al. Essential role of a GXXXG motif for membrane channel formation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J Biol Chem.* 2003;278(14):12101–12108. <https://doi.org/10.1074/jbc.m212595200>.
- Cover T.L., Blanke S.R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(4):320–332. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1095>.
- Cover T.L., Vaughn S.G., Cao P., Blaser M.J. Potentiation of *Helicobacter pylori* vacuolating toxin activity by nicotine and other weak bases. *J Infect Dis.* 1992;166(5):1073–1078. <https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.1073>.
- Merrell D.S., Thompson L.J., Kim C.C., Mitchell H., Tompkins L., Lee A., Falkow S. Growth phase-dependent response of *Helicobacter pylori* to iron starvation. *Infect Immun.* 2003;71(11):6510–6525. <https://doi.org/10.1128/iai.71.11.6510-6525.2003>.
- Moonens K., Gideonsson P., Subedi S., Bugaytsova J., Romão E., Mendez M. et al. Structural insights into polymorphic ABO glycan binding by *Helicobacter pylori*. *Cell Host & Microbe.* 2016;19(1):55–66. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.004>.
- Ishijima N., Suzuki M., Ashida H., Ichikawa Y., Kanegae Y., Saito I. et al. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. *J Biol Chem.* 2011;286(28):25256–25264. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.233601>.
- Mahdavi J., Söndén B., Hurtig M., Olfat F., Forsberg L., Roche N. et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science.* 2002;297(5581):573–578. <https://doi.org/10.1126/science.1069076>.
- Peck B., Ortkamp M., Diehl K.D., Hundt E., Knapp B. Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of *Helicobacter pylori*. *Nucleic Acids Research.* 1999;27(16):3325–3335. <https://doi.org/10.1093/nar/27.16.3325>.
- Giannakis M., Bäckhed H., Chen S.L., Faith J., Wu M., Guruge J. et al. Response of gastric epithelial progenitors to *Helicobacter pylori* isolates obtained from Swedish patients with chronic atrophic gastritis. *J Biol Chem.* 2009;284(44):30383–30394. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.052738>.

37. Franco A.T., Johnston E., Krishna U., Yamaoka Y., Israel D., Nagy T. et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Research*. 2008;68(2):379–387. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-0824>.
38. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):3–21. Режим доступа: <https://www.nogor.org/jour/article/view/376>.
39. Polk D.B., Peek R.M.Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(6):403–414. <https://doi.org/10.1038/nrc2857>.
40. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>.
41. Schneider B.G., Mera R., Piazuelo M.B., Bravo J., Zabaleta J., Delgado A. et al. DNA methylation predicts progression of human gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1607–1613. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0388>.
42. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе злокачественных трансформаций эпителия слизистой оболочки желудка. *Казанский медицинский журнал*. 2003;84(6):437–443. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9115649>.
43. Isaeva G.Sh., Pozdeeva O.K. The role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of malignant transformations of the epithelium of the gastric mucosa. *Kazan Medical Journal*. 2003;84(6):437–443. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9115649>.
44. Wei J., Noto J. M., Zaika E., Romero-Gallo J., Piazuelo M., Schneider B. et al. Bacterial CagA protein induces degradation of p53 protein in a p14ARF-dependent manner. *Gut*. 2015;64(7):1040–1048. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307295>.
45. Wei J., Nagy T.A., Vilgelm A., Zaika E., Ogden S., Romero-Gallo J. et al. Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1333–1343. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.018>.
46. Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S., Seppälä K., Aromaa A., Knekt P., Rautelin H. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128:433–439. <https://doi.org/10.1002/ijc.25337>.
47. Mestre A., Sathiyarayan R., Rivas D., John J., Abdulkader M., Khanna T. et al. Role of probiotics in the management of *Helicobacter pylori*. *Cureus*. 2022;14(6):y26463. <https://doi.org/10.7759/cureus.26463>.
48. Yeh J.M., Kuntz K.M., Ezzati M., Goldie S. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer*. 2009;124:157–166. <https://doi.org/10.1002/ijc.23864>.
49. Тутельян В.А. (ред.). *Нутрициология и клиническая диетология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 652 с.
50. Тутельян В.А. (ed.). *Nutrition and Clinical Dietetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 652 p. (In Russ.)
51. Mard S.A., Khadem H., Sebgatuihi V., Ahmadi B. Dietary Factors in Relation to *Helicobacter pylori* Infection. *Gastr Res Pract*. 2014;2014:826910. <https://doi.org/10.1155/2014/826910>.
52. Joossens J.V., Hill M.J., Elliott P., Stamler R., Lesaffre E., Dyer A. et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (CEP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):494–504. <https://doi.org/10.1093/ije/25.3.494>.
53. Gonzalez C.A., Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer*. 2006;56(2):225–231. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5602_14.
54. Циммерман Я.С. *Клиническая гастроэнтерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 413 с.
55. Zimmerman Ya.S. *Clinical gastroenterology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 413 p. (In Russ.)
56. Куркина А.В., Галямов В.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В. Возможности фитотерапии при заболеваниях системы пищеварения. *Фармация и фармакология*. 2016;4(2):26–40. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
57. Kurkina A.V., Galyamov V.R., Kurkin V.A. Possibilities of herbal medicine for diseases of the digestive system. *Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4(2):26–40. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-26-40](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-26-40).
58. Лесювская Е.Е., Пастушенко Л.В. *Фармакотерапия с основами фитотерапии*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003. 592 с.
59. Lesiovskaya E.E., Pastushenkov L.V. *Pharmacotherapy with the basics of phytotherapy*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. 592 p. (In Russ.)
60. Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019;24(6):1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>.
61. Formica J.V., Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(12):1061–1080. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(95\)00077-1](https://doi.org/10.1016/0278-6915(95)00077-1).
62. Kahraman A., Erkasap N., Köken T., Serteser M., Aktepe F., Erkasap S. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. *Toxicology*. 2003;183(1–3):133–142. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00514-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00514-0).
63. Lengsfeld C., Titgemeyer F., Fallner G., Hensel A. Glycosylated compounds from okra inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *J Agric Food Chem*. 2004;52(6):1495–1503. <https://doi.org/10.1021/jf030666n>.
64. Atherton J.C. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:63–96. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100125>.
65. Wittschier N., Fallner G., Hensel A. An extract of Pelargonium soidoides (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach. *Phytomedicine*. 2007;14(4):285–288. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.12.008>.
66. Lapa F.R., Freitas C.S., Baggio C.H., Missau F.C., Pizzolatti M.G., Santos A.R., Marques M.C. Gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract obtained from Polygala paniculata L. in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(10):1413–1419. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.10.0012>.
67. Tan P.V., Nyasse B., Dimo T., Mezui C. Gastric cytoprotective anti-ulcer effects of the leaf methanol extract of Ocimum suave (Lamiaceae) in rats. *J Ethnopharmacol*. 2002;82(2–3):69–74. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00142-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00142-3).
68. Holubiuk L., Miela J. Diet and *Helicobacter pylori* infection. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(3):150–154. <https://doi.org/10.5114/pg.2016.61487>.
69. Zaidi S.F., Ahmed K., Saeed S.A., Khan U., Sugiyama T. Can Diet Modulate *Helicobacter pylori*-associated Gastric Pathogenesis? An Evidence-Based Analysis. *Nutr Cancer*. 2017;69(7):979–989. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1359310>.
70. Fahey J.W., Stephenson K.K., Wallace A.J. Dietary Amelioration of *Helicobacter* Infection. *Nutr Res*. 2015;35(6):461–473. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.03.001>.
71. Mabe K., Yamada M., Oguni I., Takahashi T. In Vitro and in Vivo Activities of Tea Catechins against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1788–1791. <https://doi.org/10.1128/aac.43.7.1788>.
72. Ayala G., Escobedo-Hinojosa W.I., Cruz-Herrera C.F., Romero I. Exploring Alternative Treatments for *Helicobacter pylori* Infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1450–1469. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i6.1450>.
73. Sachdeva A., Rawat S., Nagpal J. Efficacy of Fermented Milk and Whey Proteins in *Helicobacter pylori* Eradication: A Review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):724–737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i3.724>.
74. Keenan J.L., Salm N., Wallace A.J., Hampton M. Using Food to Reduce H. Pylori-Associated Inflammation. *Phytotherapy Res*. 2012;26:1620–1625. <https://doi.org/10.1002/ptr.4618>.
75. 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 Therapeutic Med*. 2015;9:707–716. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2174>.
76. Lesbros-Pantoflickova D., Corthesy-Theulaz I., Blum A.L. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr*. 2007;(3):812–818. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.812>.
77. Zhou C., Ma F.Z., Deng X.J., Yuan H., Ma H. Lactobacilli inhibit interleukin-8 production induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide – activated Toll-like receptor 4. *World J Gastroenterol*. 2008;14(32):5090–5095. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5090>.
78. Franceschi F., Annalisa T., Teresa D.R., Giovanna D., Ianiro G., Franco S. et al. Role of *Helicobacter pylori* Infection On Nutrition and Metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12809–12817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12809>.
79. Javadi L., Gargari B.P., Salekzamani S., Yousefzadeh R. Folate and Homocysteine Levels and Their Association with Dietary Intakes in Iranian Patients Infected with *Helicobacter pylori*: a Case-Control Study. *Acta Med Iranica*. 2015;53(3):162–167. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796022>.
80. Devrajani B., Zaman M.S., Shah S., Devrajani T., Lohana R., Das T. *Helicobacter pylori*: A Cause of Vitamin B12 Deficiency. *World Acad Sci J*. 2011;12(9):1378–1381. Available at: [https://www.semanticscholar.org/paper/Helicobacter-pylori%3A-A-Cause-of-Vitamin-B12-\(A-Zaman-Shah/670acea6c58fa942202c6cc7519b95637152f0af](https://www.semanticscholar.org/paper/Helicobacter-pylori%3A-A-Cause-of-Vitamin-B12-(A-Zaman-Shah/670acea6c58fa942202c6cc7519b95637152f0af).
81. Serin E., Gümrüdü Y., Ozer B., Kayaselçuk F., Yılmaz U., Koçak R. Impact of *Helicobacter pylori* on The Development of Vitamin B12 Deficiency in The Absence of Gastric Atrophy. *Helicobacter*. 2002;7(6):337–341. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2002.00106.x>.
82. Kaptan K., Beyan C., Ural A.U., Cetin T., Avcu F., Gülşen M. et al. *Helicobacter pylori* – Is it a Novel Causative Agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000;160:1349–1353. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.9.1349>.
83. Annibale B., Capruso G., Martino G., Grossi C., Delle Fave G. Iron Deficiency Anaemia and *Helicobacter pylori* Infection. *Inter J Antimicrob Agents*. 2000;16(4):515–519. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00288-0](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00288-0).
84. Yakoob J., Jafri W., Abid S. *Helicobacter pylori* Infection and Micronutrient Deficiencies. *World J Gastr*. 2003;9(10):2137–2139. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i10.2137>.
85. Evans D.Jr., Evans D.G. *Helicobacter pylori* adhesins: review and perspectives. *Helicobacter*. 2000;5(4):183–195. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00029.x>.

81. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
82. Stoicov C., Saffari R., Houghton J. Green tea inhibits *Helicobacter* growth in vivo and in vitro. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(5):473–478. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.032>.
83. Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С., Михеева О.М., Дубцова Е.А., Воробьева Н.Н., Зеленикин С.А. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(8):10–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21597050>.
84. Lazebnik L.B., Belousova N.L., Bordin D.S., Mikheeva O.M., Dubtsova O.M., Vorobieva N.N., Zelenikin S.A. Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Moscow. Propolis as a means of enhancing the eradication effectiveness. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(8):10–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21597050>.
84. Castillo-Juárez I., González V., Jaime-Aguilar H., Martínez G., Linares E., Bye R., Romero I. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. *J Ethnopharmacol.* 2009;122(2):402–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.021>.
85. Tonino P. (ed.). *New Approaches in Gastritis Treatment, Gastritis and Gastric Cancer – New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments.* InTech; 2011. 296 p. Available at: https://cdn.intechopen.com/pdfs/19874/InTech-New_approaches_in_gastritis_treatment.pdf.
86. Sivam G.P., Lampe J.W., Ulness B., Swanzey S.R., Potter J.D. *Helicobacter pylori* in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer.* 1997;27(2):118–121. <https://doi.org/10.1080/01635589709514512>.
87. Lee S.Y., Shin Y.W., Hahn K.B. Phytochemicals: mighty but ignored weapons against *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis.* 2008;9(3):129–139. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2008.00334.x>.
88. O'Gara E.A., Maslin D.J., Nevill A.M., Hill D.J. The effect of simulated gastric environments on the anti-*Helicobacter* activity of garlic oil. *J Appl Microbiol.* 2008;104(5):1324–1331. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03637.x>.
89. Fumiyo T., Noboru H., Masami Y., Murohisa B., Oguni I. Inhibitory effect of green tea catechins in combination with sucralfate on *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol.* 2004;39(1):61–63. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1246-0>.
90. Menichichi B., Savvaidou E., Thöle C., Hensel A., Goycoolea F. Low-molecular-weight dextran sulfate nanocapsules inhibit the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastric cells. *ACS Appl Bio Mater.* 2019;2(2):4777–4789. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00523>.
91. Fukai T., Marumo A., Kaitou K., Kanda T., Terada S., Nomura T. Anti-*Helicobacter pylori* flavono-ids from licorice extract. *Life Sci.* 2002;71(12):1449–1463. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01864-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01864-7).
92. Wittschier N., Faller G., Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *J Ethnopharmacol.* 2009;125(2):218–223. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.07.009>.
93. Park J.M., Park S.H., Hong K.S., Han Y.M., Jang S.H., Kim E.H., Hahn K.B. Special licorice extracts containing lowered glycyrrhizin and enhanced licochalcone A prevented *Helicobacter pylori*-initiated, salt diet-promoted gastric tumorigenesis. *Helicobacter.* 2014;19(3):221–236. <https://doi.org/10.1111/hel.12121>.
94. Cao D., Jiang J., You L., Jia Z., Tsukamoto T., Cai H. et al. The Protective Effects of 18β-Glycyrrhetic Acid on *Helicobacter pylori*-Infected Gastric Mucosa in Mongolian Gerbils. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4943793. <https://doi.org/10.1155/2016/4943793>.
95. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С. Ведение пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в условиях реальной клинической практики. Промежуточные результаты наблюдательной программы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(5):93–101. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440253>.
96. Lazebnik L.B., Bordin D.S. Management of patients with *Helicobacter pylori*-related illness in the ordinary clinical practice. intermediate results of monitoring program. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2013;(5):93–101. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440253>.
96. Cui K., Lu W., Zhu L., Shen X., Huang J. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an active component of propolis, inhibits *Helicobacter pylori* peptide deformylase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;435(2):289–294. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.04.026>.
97. Brown J.C., Wang J., Kasman L., Jiang X., Haley-Zitlin V. Activities of muscadine grape skin and quercetin against *Helicobacter pylori* infection in mice. *J Appl Microbiol.* 2011;110(1):139–146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04870.x>.
98. Farzaei M.H., Shams-Ardekani M.R., Abbasabadi Z., Rahimi R. Scientific Evaluation of Edible Fruits and Spices Used for the Treatment of Peptic Ulcer in Traditional Iranian Medicine. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:136932. <https://doi.org/10.1155/2013/136932>.
99. Martini S., D'Addario C., Braconi D., Bernardini G., Salvini L., Bonechi C. et al. Antibacterial activity of grape extracts on cagA-positive and -negative *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Chemother.* 2009;21(5):507–513. <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.5.507>.
100. Brown J.C., Jiang X. Activities of muscadine grape skin and polyphenolic constituents against *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol.* 2013;114(4):982–991. <https://doi.org/10.1111/jam.12129>.
101. Miyazawa M., Utsunomiya H., Inada K., Yamada T., Okuno Y., Tanaka H., Tatematsu M. Inhibition of *Helicobacter pylori* motility by (+)-Syringaresinol from unripe Japanese apricot. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(1):172–173. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.172>.
102. Enomoto S., Yanaoka K., Utsunomiya H., Niwa T., Inada K., Deguchi H. et al. Inhibitory effects of Japanese apricot (*Prunus mume* Siebold et Zucc.; Ume) on *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(7):714–719. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.70>.
103. Biglar M., Sufi H., Bagherzadeh K., Amanlou M., Mojab F. Screening of 20 commonly used Iranian traditional medicinal plants against urease. *Iran J Pharm Res.* 2014;13(Suppl.):195–198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977070>.
104. Mahady G.B., Pendland S.L., Yun G.S., Lu Z.Z., Stoia A. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer Res.* 2003;23(5A):3699–3702. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14666666>.
105. Guzeldag G., Kadioglu L., Mercimek A., Matyar F. Preliminary examination of herbal extracts on the inhibition of *Helicobacter pylori*. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013;11(1):93–96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3957247>.
106. Hajimahmoodi M., Shams-Ardakani M., Saniee P., Siavoshi F., Mehrabani M., Hosseinzadeh H. et al. In vitro antibacterial activity of some Iranian medicinal plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Nat Prod Res.* 2011;25(11):1059–1066. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.501763>.
107. Lesjak M., Simin N., Orcic D., Franciskovic M., Knezevic P., Beara I. et al. Binary and Tertiary Mixtures of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* Essential Oils as Potent Antimicrobial Agents Against *Helicobacter pylori*. *Phytother Res.* 2016;30(3):476–484. <https://doi.org/10.1002/ptr.5552>.
108. Zaidi S.F., Muhammad J.S., Shahryar S., Usmanghani K., Gilani A.H., Jafri W., Sugiyama T. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *J Thnopharmacol.* 2012;141(1):403–410. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.001>.
109. Muhammad J.S., Zaidi S.F., Shahryar S., Refaat A., Usmanghani K., Saiki I., Sugiyama T. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in *Helicobacter pylori* induced gastric inflammation. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(1):109–115. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00609>.
110. Kim T.S., Shin K., Jeon J.H., Choi E.K., Choi Y., Lee S.P. et al. Comparative analysis of anti-*Helicobacter pylori* activities of FEMY-R7 composed of *Laminaria japonica* and *Oenothera biennis* extracts in mice and humans. *Lab Anim Res.* 2015;31(1):7–12. <https://doi.org/10.5625/lar.2015.31.1.7>.
111. Goswami S., Bhakuni R.S., Chinniah A., Pal A., Kar S.K., Das P.K. Anti-*Helicobacter pylori* potential of artemisinin and its derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4594–4607. <https://doi.org/10.1128/AAC.00407-12>.
112. Bae E.A., Han M.J., Kim N.J., Kim D.H. Anti-*Helicobacter pylori* activity of herbal medicines. *Biol Pharm Bull.* 1998;21(9):990–992. <https://doi.org/10.1248/bpb.21.990>.
113. Harmati M., Gyukity-Sebestyen E., Dobra G., Buzas K., Terhes G., Urban E. et al. Binary mixture of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* subsp. *Hirtum* essential oils: in vivo therapeutic efficiency against *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017;22(2):e12350. <https://doi.org/10.1111/hel.12350>.
114. Tharmalingam N., Kim S.H., Park M., Woo H.J., Kim H.W., Yang J.Y. et al. Inhibitory effect of piperine on *Helicobacter pylori* growth and adhesion to gastric adenocarcinoma cells. *Infect Agent Cancer.* 2014;9(1):43. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-9-43>.
115. Suleyman H., Demirezer L.O., Kuruuzum-Uz A., Akcay F. Gastroprotective and antitumorogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002;57(3):204–205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11933853>.
116. Gürbüz I., Ozkan A.M., Yesilada E., Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1–3):313–318. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.015>.
117. Kwak H.S., Park S.Y., Nguyen T.T., Kim C.H., Lee J.M., Suh J.S. et al. Protective Effect of Extract from *Rumex Aquaticus* Herba on Ethanol-induced Gastric Damage in Rats. *Pharmacology.* 2012;90(5–6):288–297. <https://doi.org/10.1159/000342767>.
118. Барановский А.Ю. (ред.). *Диетология.* 4-е изд. СПб.: Питер; 2012. 1024 с. Режим доступа: https://med.world-books.biz/dietologiya_862_863/dietologiya-izd-pod-red-baranovskogo-spb.html.
119. Baranovsky A.Yu. (ed.). *Dietetics.* 4th ed. St Petersburg: Piter; 2012. 1024 p. (In Russ.) Available at: https://med.world-books.biz/dietologiya_862_863/dietologiya-izd-pod-red-baranovskogo-spb.html.
119. Тугельян В.А., Самсонов М.А. *Справочник по диетологии.* М.: Медицина; 2002. 544 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000907153>.
120. Тугельян В.А., Самсонов М.А. *Diet guide.* Moscow: Meditsina; 2002. 544 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000907153>.
120. Смолянский Б.Л., Лифляндский В.Г. *Диетология.* М.: Эксмо; СПб.: Сова; 2003. 815 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002386766>.
121. Smolyansky B.L., Liflandsky V.G. *Dietology.* Moscow: Eksmo; St Petersburg: Eksmo; 2003. 815 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002386766>.
121. Пилат Т.Л. (ред.). *Детоксикационное питание.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Режим доступа: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2021/11/Q0119337.files_.pdf.
121. Пилат Т.Л. (ред.). *Detox nutrition.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.) Available at: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2021/11/Q0119337.files_.pdf.

122. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В., Шестопалов А.Е., Попова Т.С. (ред.). *Инновации в питании для взрослых*. М.: Медицинское информационное агентство; 2021. Выпуск 1, 176 с.
Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Pogozheva A.V., Shestopalova A.E., Popova T.S. (eds.). *Adult Nutrition Innovation*. Moscow: Medical Information Agency; 2021. Issue 1, 176 p. (In Russ.)
123. Стома И.О. *Микробиом в медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 320 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/09/NF0018161.files.pdf>.
Stoma I.O. *Microbiome in medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2020/09/NF0018161.files.pdf>.
124. Тутельян В.А. (ред.). *Нутрициология и клиническая диетология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 656 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656>.
Tutelyan V.A. (ed.). *Nutrition and clinical dietology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 656 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656>.
125. Комаров Ф.И. (ред.). *Руководство по гастроэнтерологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 864 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/komarov-rapoport-2010.pdf>.
Komarov F.I. (ed.). *Guide to gastroenterology*. Moscow: Medical Information Agency; 2010. 864 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/komarov-rapoport-2010.pdf>.
126. Тутельян В.А., Гаппаров М.М.Г., Батурин А.К. *Семидневные меню для основных вариантов стандартного питания с использованием блюд оптимизированного состава, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях Российской Федерации*. М.; 2014. 460 с.
Tutelyan V.A., Gapparov M.M.G., Baturin A.K. *Seven-day menus for the main therapeutic options for a standard diet using dishes of a selected composition used for food purposes in large organizations of the Russian Federation*. Moscow; 2014. 460 p. (In Russ.)
127. Пилат Т.Л., Радых И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19. *Лечащий врач*. 2020;(8):11–15. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.90.44.001>.
Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Possibly specialized dietary correction of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19 viral infection. 2020;(8):11–15. *Lechaschi Vrach*. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.90.44.001>.
128. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. *Терапия*. 2020;(6):212–218. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.
Pilat T.L., Khanferyan R.A. Specialized dietetic dietary factors as factors in the increasing the pharmacotherapy efficacy of gastrointestinal diseases. *Therapy*. 2020;(6):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.
129. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(4):107–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V. et al. Experience in the specialized use of a food product for therapeutic and dietary preventive nutrition in inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-107-113>.
130. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Эффективность «ЛЕОВИТ GASTRO» при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ремедиум Приволжье*. 2020;(2):20–21. Режим доступа: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/f2e/f2ee1a7c1222e8468f3b54ae894aee7e.pdf>.
Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V., Korosteleva M.M. et al. The effectiveness of "LEOVIT GASTRO" in diseases of the gastrointestinal tract. *Remedium Povolzhye*. 2020;(2):20–21. (In Russ.) Available at: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/f2e/f2ee1a7c1222e8468f3b54ae894aee7e.pdf>.
131. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Коростелева М.М., Гуревич К.Г. и др. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Поликлиника*. 2020;(1):100–110. Режим доступа: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/2e2/2e2e2ec86fa1ce6f522e71698965bd187.pdf>.
Pilat T.L., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Korosteleva M.M., Gurevich K.G. et al. The use of a specialized dietary cocktail with herbal ingredients for reparative processes in various diseases of the gastrointestinal tract. *Polyclinic*. 2020;(1):100–110. (In Russ.) Available at: <https://www.leovit.ru/upload/iblock/2e2/2e2e2ec86fa1ce6f522e71698965bd187.pdf>.
132. Пилат Т.Л., Радых И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А. Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации. *Медицинский совет*. 2020;(15):146–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-146-152>.
Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Dietary correction of individual digestion and gastrointestinal function after prolonged self-isolation and quarantine, as well as in patients with SARS-CoV-2 in the development period. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(15):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-146-152>.
133. Пилат Т.Л., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М., Бессонов В.В., Анварул Н.А., Ханферьян Р.А. Исследование эффективности детоксицирующего влияния комплексной программы питания DETOX на функциональные показатели организма. *Терапия*. 2020;(2):156–163. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.2.156-163>.
Pilat T.L., Bezrukavnikova L.M., Kolyaskina M.M., Bessonov V.V., Anvarul N.A., Khanferyan R.A. Study of the detoxification and evaluation analysis of the complex nutritional program DETOX on the functional indicators of the body. *Therapy*. 2020;(2):156–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.2.156-163>.
134. Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Novel insights into prebiotic properties on human health: A review. *Food Res Int*. 2020;131:108973. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108973>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А.
 Написание текста – Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А.
 Сбор и обработка материала – Ханферьян Р.А., Зверков И.В., Кузнецова Ю.Г.
 Обзор литературы – Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А.
 Перевод на английский язык – Ханферьян Р.А.
 Анализ материала – Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А.
 Редактирование – Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А., Минушкин О.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Пилат Т.Л., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н.

Contribution of authors:

Study concept and design – Tatiana L. Pilat, Roman A. Khanferyan
 Text development – Tatiana L. Pilat, Roman A. Khanferyan
 Collection and processing of material – Roman A. Khanferyan, Igor V. Zverkov, Yulia G. Kuznetsova
 Literature review – Tatiana L. Pilat, Roman A. Khanferyan
 Translation into English – Roman A. Khanferyan
 Material analysis – Tatiana L. Pilat, Roman A. Khanferyan
 Editing – Tatiana L. Pilat, Roman A. Khanferyan, Oleg N. Minushkin
 Approval of the final version of the article – Tatiana L. Pilat, Leonid B. Lazebnik, Oleg N. Minushkin

Информация об авторах:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; leonid.borisl@gmail.com

Зверков Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>; prof.igor.zverkov@mail.ru

Кузнецова Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент, медицинский советник, «Леовит нутрио»; 127410, Россия, Москва, ул. Поморская, д. 33; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; Julia_alina777@mail.ru

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>; khanfer1949@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

Leonid B. Lazebnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; leonid.borisl@gmail.com

Igor V. Zverkov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>; prof.igor.zverkov@mail.ru

Yulia G. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Medical Advisor, Leovit nutria; 33, Pomorskaya St., Moscow, 127410, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; Julia_alina777@mail.ru

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1178-7534>; khanfer1949@gmail.com

Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе

И.А. Булатова¹, <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru

Т.П. Шевлюкова², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

И.Л. Гуляева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ru

А.А. Соболев³, profdobro@gmail.com

С.В. Падучева⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8255-088X>, paducheva_sv@mail.ru

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

³ Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31

⁴ Городская клиническая больница №2 имени Федора Христофоровича Граля; 614068, Россия, Пермь, ул. Пермская, д. 230

Резюме

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) увеличивается с возрастом. Основным фактором риска НАЖБП и прогрессирования фиброза в печени является ожирение. Однако заболевание встречается и у 7% лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать.

Цель. Оценить особенности клинико-лабораторных проявлений неалкогольного стеатоза печени (НАСП) у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе в зависимости от степени ожирения.

Материалы и методы. Обследовано 86 женщин с НАСП и ожирением, из которых 49 женщин репродуктивного возраста ($37,3 \pm 1,7$ года) и 37 пациенток в менопаузе ($51,3 \pm 1,0$ года). Определяли: трансаминазы, общий билирубин, глюкоза, липидный спектр, инсулин, лептин, интерлейкин-6 (IL-6), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF); рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс атерогенности (ИА) и индекс НОМА-IR. Стеатоз печени определяли методом ультразвукового исследования, фиброз исключали методом фиброэластографии.

Результаты. Клиника в обеих группах женщин была скудной, признаки фиброза печени отсутствовали. У женщин со стеатозом печени при сопутствующем ожирении в репродуктивном возрасте и в менопаузе регистрируется дислипидемия, гиперлептинемия, повышение уровня IL-6 и признаки повреждения эндотелия в виде гиперпродукции VEGF. При этом в менопаузе значима дислипидемия, гиперлептинемия, а у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте более выражены признаки повреждения эндотелия.

Выводы. В обеих группах женщин с клинической формой НАСП большая часть исследуемых лабораторных показателей маркировала переход в 1-ю степень ожирения, лептин позволял дифференцировать практически все степени ожирения, а выработка IL-6 и VEGF значимо возрастала на 2-3-й стадии ожирения.

Ключевые слова: стеатоз печени, менопауза, ожирение, интерлейкин-6, васкулоэндотелиальный фактор роста

Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет.* 2022;16(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and in menopause

Irina A. Bulatova¹, <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru

Inna L. Gulyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ru

Alexander A. Sobol³, profdobro@gmail.com

Svetlana V. Paducheva⁴, <https://orcid.org/0000-0001-8255-088X>, paducheva_sv@mail.ru

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Clinic of women's health; 31, Krasnoflotskaya St., Perm, 614000, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia

Abstract

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases with age. The main risk factor for NAFLD and the progression of liver fibrosis is obesity. However, the disease also occurs in 7% of people with normal body weight, mainly in young women with normal levels of liver enzymes, in whom liver disease can nevertheless progress.

Aim. To assess the features of clinical and laboratory manifestations of non-alcoholic hepatic steatosis (NASP) in women of reproductive age and in menopause, depending on the degree of obesity.

Materials and methods. We examined 86 women with NAS and obesity, of which 49 were women of reproductive age (37.3 ± 1.7 years) and 37 patients in menopause (51.3 ± 1.0 years). Determined: transaminases, total bilirubin, glucose, lipid spectrum, insulin, leptin, interleukin-6 (IL-6), vasoendothelial growth factor (VEGF); body mass index (BMI), atherogenicity index (AI), and HOMA-IR index were calculated. Liver steatosis was determined by ultrasound, fibrosis was excluded by fibroelastography.

Results. The clinic in both groups of women was poor; there were no signs of liver fibrosis. In women with liver steatosis with concomitant obesity in reproductive age and menopause, dyslipidemia, hyperleptinemia, increased levels of IL-6 and signs of endothelial damage in the form of VEGF hyperproduction are recorded. At the same time, dyslipidemia and hyperleptinemia are significant in menopause, and in women with steatosis at reproductive age, signs of endothelial damage are more pronounced.

Conclusion. In both groups of women with the clinical form of NASP, most of the studied laboratory parameters marked the transition to stage 1 obesity, leptin made it possible to differentiate almost all degrees of obesity, and the production of IL-6 and VEGF significantly increased at stages 2–3 of obesity.

Keywords: liver steatosis, menopause, obesity, interleukin-6, vasoendothelial growth factor

For citation: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and in menopause. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное заболевание печени в мире, его частота среди взрослого населения составляет, по разным данным, от 17 до 46% [1–3]. В современной клинической практике принято выделять три основные клинкоморфологические формы НАЖБП: неалкогольный стеатоз печени (НАСП), неалкогольный стеатогепатит (без фиброза или с фиброзом печени) и цирроз печени в исходе стеатогепатита. До 80–90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз, отличающийся преимущественно малосимптомным течением. При этом примерно у 10–30% пациентов развивается стеатогепатит, а у 25–40% впоследствии формируется фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа [4, 5].

Частота НАЖБП, по некоторым данным, увеличивается с возрастом (особенно у женщин), что обусловлено тем, что с возрастом в печени снижается печеночный кровоток, нарушается клеточный цикл и увеличивается секреция провоспалительных цитокинов. Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, доказали влияние процесса старения на развитие НАЖБП. После менопаузы НАЖБП отличается более высокой частотой у женщин, чем у мужчин [6]. По другим данным, НАЖБП чаще регистрируют у женщин в возрасте 40–50 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3, хотя заболевание встречается во всех возрастных группах [7–9]. По результатам Всероссийского исследования DIREG 1 женщины с НАЖБП составили 56%, частота заболевания увеличивалась к 50 годам, достигала пика в период 50–59 лет, а наиболее распространенными факторами риска ее развития были дислипидемия и гиперхолестеринемия [10–12].

Основным фактором риска НАЖБП и прогрессирования фиброза в печени является ожирение [5, 13]. Согласно результатам исследований у 70–100% больных ожирением выявляется НАЖБП, при этом гипертриглицеридемия регистрируется у 20–92% [11, 14]. О наличии НАЖБП свидетельствуют высокий индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии, которая служит показателем висцерального ожирения, что позволяет прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания, особенно у пожилых [15–17]. Однако НАЖБП встречается и у 7% лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать [5, 18].

Воспаление с развитием «цитокинового взрыва» является важным компонентом сложного патогенеза развития и прогрессирования НАЖБП [19–21]. В экспериментах на животных было доказано, что при НАЖБП присутствует эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая может быть одним из самых ранних факторов, связанных с накоплением липидов и повреждением печени [11, 22]. ЭД сопровождается повышением сосудистого сопротивления и активацией звездчатых макрофагов в печени, что приводит к развитию фиброза в ткани печени [23, 24].

Поэтому вопросы особенностей течения НАЖБП в разных возрастных группах, клинко-лабораторные проявления малосимптомной формы стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы, на наш взгляд, остаются не до конца изученными.

Цель. Оценить особенности клинко-лабораторных проявлений неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе в зависимости от степени ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 86 женщин с НАЖБ (клиническая форма НАСП) и сопутствующим ожирением, из которых 49 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $37,3 \pm 1,7$ года) и 37 пациенток в менопаузе (средний возраст $51,3 \pm 1,0$ года). В анамнезе у всех женщин с НАСП было гиперкалорийное питание на протяжении длительного периода времени, но в то же время отсутствовало чрезмерное употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов и вредные производственные факторы, способные вызвать развитие стеатоза печени. Стеатоз печени определяли на основании УЗИ при наличии следующих признаков: диффузной гиперэхогенности печени, увеличении эхогенности печени по сравнению с почками, дистальном затухании эхосигнала, обеднении сосудистого рисунка. С целью исключения фиброза печени проводили эластографию печени с оценкой ее плотности на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Контрольная группа состояла из 10 практически здоровых женщин без патологии печени.

Во всех группах были исследованы следующие биометрические, лабораторные и расчетные показатели: сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина (ОБ), глюкозы, общего холестерина (ХС триглицеридов (ТГ)), липопротеинов высокой (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), инсулина, лептина, уровня IL-6 и концентрации VEGF, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс атерогенности (ИА) и индекс НОМА-IR.

Показатели АЛТ, АСТ, ОБ, глюкозы и липидный спектр исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США) реактивами фирмы Abbott (США). Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли с помощью набора DSL (США), инсулина в плазме натошак – с помощью набора MONOBIND (США) методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat-Fax-2100 (Awareness Technology, США). Уровни IL-6 и VEGF исследовали с использованием наборов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» и «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США).

ИМТ рассчитывали по формуле как отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному во вторую степень. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $TG / 2,2$, индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $(ХС - ЛПВП) / ЛПВП$. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR – показатель, предложенный D.R. Matthews et al. в 1985 г., связан с разработкой математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле: $НОМА-IR = \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} / 22,5$ [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (©Microsoft, 2016 г.), авторского (©В.С. Шелудько, 2001– 2016 гг.) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat 2015 [25].

Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и доверительных (95%) интервалов ($x_j - x_k$): Me ($x_j - x_k$). При оценке статистической достоверности различий (p) в независимых выборках для количественных признаков применялся U-критерий Манна – Уитни (U). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции (r). Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе женщин репродуктивного возраста ИМТ составил в среднем $37,5 \pm 3,2$ кг/м², у женщин в менопаузе – $33,6 \pm 1,5$ кг/м², что значимо превышало значения этого показателя у практически здоровых лиц – $20,4 \pm 0,9$ кг/м² ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно). Повышенный ИМТ имели 22% женщин репродуктивного возраста, ожирение 1-й степени – 30%, 2-й степени – 24%, 3-й степени – 24% лиц. В группе женщин в менопаузе повышенный ИМТ имели 27% женщин, ожирение 1-й степени – 37%, 2-й степени – 20%, 3-й степени – 16% лиц. Таким образом, в репродуктивном возрасте почти половина женщин имела ожирение 2–3-й степени, в менопаузе – только 36% обследуемых. Продолжительность менопаузы составляла от 2 до 8 лет, в среднем $6,4 \pm 1,8$ года.

По данным ультразвукового исследования, у всех пациентов имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала. Данных за наличие фиброза печени в обеих исследуемых группах при фиброэластографии выявлено не было.

Картина клинической симптоматики в обеих группах была схожа. Жалобы предъявляли от 10 до 30% пациенток. Среди жалоб преобладали общая слабость, боли и тяжесть в правом подреберье, явления диспепсии: отрыжка, тошнота, изжога и метеоризм. У 70% пациенток жалобы практически отсутствовали или были минимальными. При объективном осмотре в 20% отмечалось болезненность при пальпации живота и увеличение ординат Курлова.

По данным биохимического исследования, у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе с НАСП уровни трансаминаз и общего билирубина не имели значимых различий с контрольной группой, что свидетельствует об отсутствии синдрома цитолиза и холестаза. Уровень глюкозы у пациенток обеих групп хоть и был значимо выше группы контроля, но находился в пределах референсных значений набора. Липидный спектр у женщин с НАСП в репродуктивном возрасте и в менопаузе статистически значимо отличался от контроля, регистрировались: гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, повышение ЛПНП, ЛПОНП и ИА. При этом у женщин в менопаузе наблюдалось более выраженное снижение ЛПВП ($p = 0,001$) и высокий ИА ($p = 0,042$), чем в репродуктивном возрасте (табл. 1).

По данным литературы, на стадии стеатоза трансаминазы у большей части пациентов находятся в пределах

● **Таблица 1.** Исследуемые показатели в группах женщин с неалкогольным стеатозом печени репродуктивного возраста и в менопаузе, Me (xJ – xK)

● **Table 1.** Investigated parameters in groups of women with NASD of reproductive age and in menopause, Me (xJ – xK)

Показатель	Группа 1 Контроль (n = 10)	Группа 2 НАСП-Р (n = 37)	Группа 3 НАСП-М (n = 49)	p
ИМТ	20,0 (19,0–22,0)	35,9 (33,0–41,5)	32,9 (30,48–34,8)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,034$
АСТ, Е/л	19,0 (17,6–28,5)	19,0 (17,6–24,2)	20,00 (19,0–22,0)	$p_{1-2} = 0,650$ $p_{1-3} = 0,838$ $p_{2-3} = 0,776$
АЛТ, Е/л	16,9 (14,0–19,1)	18,7 (15,0–23,0)	24,50 (20,0–29,0)	$p_{1-2} = 0,580$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,008$
ОБ, ммоль/л	9,3 (6,6–14,5)	8,9 (7,4–11,3)	10,80 (8,8–12,60)	$p_{1-2} = 0,777$ $p_{1-3} = 0,685$ $p_{2-3} = 0,189$
Глюкоза, ммоль/л	4,4 (0,0–5,4)	5,2 (5,0–5,8)	5,53 (5,35–5,71)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,325$
ХС, ммоль/л	4,1 (3,1–5,2)	5,4 (5,0–5,9)	5,60 (5,32–6,11)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,269$
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,7–0,9)	1,4 (1,0–1,7)	1,29 (1,05–1,49)	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,030$ $p_{2-3} = 0,494$
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,3–1,9)	1,4 (1,2–1,6)	1,24 (1,12–1,37)	$p_{1-2} = 0,100$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,1–3,2)	3,5 (3,2–3,7)	3,44 (3,05–3,88)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,993$
ЛПОНП, ммоль/л	0,4 (0,3–0,4)	0,6 (0,4–0,8)	0,58 (0,4–0,67)	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,719$
ИА	1,7 (1,2–1,9)	2,7 (2,1–3,3)	3,7 (2,8–4,2)	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,042$
Инсулин, мкМЕ/мл	5,0 (0,0–7,8)	7,8 (6,1–9,3)	2,75 (0,0–7,7)	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,570$ $p_{2-3} = 0,021$
НОМА-IR	1,0 (0,0–1,7)	2,3 (1,1–3,0)	0,00 (0,0–0,69)	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,912$ $p_{2-3} = 0,001$
Лептин, нг/мл	1,5 (0,7–2,8)	15,4 (10,7–19,9)	36,35 (27,9–47,82)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
IL-6, пг/мл	0,0 (0,0–0,0)	1,1 (0,0–2,7)	1,6 (0,0–2,5)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,779$
VEGF, пг/мл	96,3 (0,0–117,7)	171,4 (106–260,5)	114,50 (0,0–189,0)	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,036$

p – значимость различий.

нормы, у части больных может регистрироваться синдром холестаза с изолированным повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы и нормальными значениями фракций билирубина. Дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, снижения ЛПВП и повышения ЛПНП выявляется у 55–80% больных с НАЖБП [19].

Концентрация инсулина и показатель НОМА-IR были значимо выше у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте, чем у женщин в менопаузе ($p = 0,021$ и $p = 0,001$ соответственно). А вот уровень лептина, напротив, регистрировался значимо выше у пациенток в менопаузе ($p = 0,0001$), хотя и у женщин с НАСП в репродуктивном возрасте этот показатель значимо превышал данные практически здоровых лиц ($p = 0,015$) (табл. 1).

По данным литературы, у 75% пациентов с НАЖБП отмечается повышение уровня инсулина и С-пептида [26]. По дан-

ных наших предыдущих исследований, уровень лептина в сыворотке крови повышался у половины больных метаболическим синдромом и сопутствующим жировым поражением печени, коррелировал с ИМТ, повышением триглицеридов и атерогенных липидов (ОХ, ЛПНП), а также концентрацией провоспалительных цитокинов [27, 28].

Уровень провоспалительного цитокина IL-6 и концентрация VEGF при стеатозе печени у женщин в репродуктивном возрасте и в менопаузе была выше, чем в группе здоровых женщин. При этом более выраженное повреждение эндотелия наблюдалось у женщин с НАСП в репродуктивном возрасте ($p = 0,036$) (табл. 1).

Воспаление с развитием «цитокинового взрыва» и дисфункция эндотелия являются, по мнению многих исследователей, важными механизмами развития и прогрессирования НАЖБП [19–22, 27, 29].

● **Таблица 2.** Исследуемые показатели в группах женщин репродуктивного возраста с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения, Me ($x_j - x_k$)

● **Table 2.** Investigated parameters in groups of women of reproductive age with NASP depending on the degree of obesity, Me ($x_j - x_k$)

Показатель	Группа 1 ИМТ повышен (n = 8)	Группа 2 0–1 (n = 11)	Группа 3 0–2 (n = 9)	Группа 4 0–3 (n = 9)	p
ИМТ	29,0 (27,5–29,2)	32,1 (30,0–34,3)	36,6 (35,0–39,5)	45,4 (41,5–57,4)	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{3-4} = 0,003$
ХС, ммоль/л	6,1 (4,8–6,2)	6,3 (6,0–7,2)	5,7 (4,7–6,4)	4,8 (4,4–6,0)	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{2-3} = 0,631$ $p_{3-4} = 0,116$
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,7–2,1)	1,6 (1,5–2,4)	2,1 (0,5–2,5)	1,6 (0,8–2,3)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,093$ $p_{3-4} = 0,253$
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,3–2,1)	1,2 (1,2–1,3)	1,5 (0,9–2,0)	1,2 (1,0–1,4)	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,575$ $p_{3-4} = 0,015$
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,0–5,0)	4,0 (3,7–4,2)	3,6 (2,5–4,1)	3,2 (2,6–4,3)	$p_{1-2} = 0,556$ $p_{2-3} = 0,262$ $p_{3-4} = 0,391$
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 (0,5–0,8)	0,9 (0,8–1,1)	0,5 (0,0–1,0)	0,8 (0,2–1,0)	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{2-3} = 0,656$ $p_{3-4} = 0,850$
ИА	2,7 (2,7–3,5)	3,7 (2,9–4,6)	3,1 (2,0–5,5)	3,1 (0,0–3,9)	$p_{1-2} = 0,031$ $p_{2-3} = 0,289$ $p_{3-4} = 0,571$
Инсулин, мкМЕ/мл	13,1 (12,7–14,4)	5,4 (2,0–22,5)	9,2 (0,0–203,0)	9,1 (0,0–13,3)	$p_{1-2} = 0,121$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,943$
НОМА-IR	3,0 (2,6–3,3)	1,1 (0,6–8,5)	2,2 (0,0–57,0)	2,4 (0,0–4,0)	$p_{1-2} = 0,655$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,830$
Лептин, нг/мл	10,7 (9,5–12,0)	15,3 (5,0–84,9)	14,1 (7,1–22,2)	18,1 (5,2–17,4)	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,088$
IL-6, пг/мл	1,1 (0,7–2,0)	0,1 (0,0–15,0)	2,3 (1,2–95,7)	1,3 (0,0–4,8)	$p_{1-2} = 0,125$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,007$
VEGF, пг/мл	122,3 (72,3–178,1)	153 (127–167,4)	97,3 (58,2–260,5)	187,0 (33,6–777,0)	$p_{1-2} = 0,083$ $p_{2-3} = 0,480$ $p_{3-4} = 0,038$

p – значимость различий.

При исследовании лабораторных показателей в зависимости от степени ожирения у женщин с НАСП репродуктивного возраста значимо возрастала выраженность дислипидемии почти по всем показателям при ожирении 1-й степени в сравнении с повышенным ИМТ. Уровень лептина возрастал с увеличением ИМТ и позволял дифференцировать все степени ожирения. Значения IL-6 повышались при 2-й и 3-й степени ожирения ($p = 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно), а большая гиперпродукция VEGF регистрировалась при 3-й степени ожирения ($p = 0,038$) (табл. 2).

У женщин со стеатозом в менопаузе при разной степени ожирения значимых различий в выраженности дис-

липидемии не наблюдалось. При этом значения инсулина, индекса HOMA-IR, уровень IL-6 и концентрация VEGF возрастали при переходе от повышенного ИМТ к 1-й степени ожирения, а уровень лептина позволял дифференцировать 1-ю от 2-й степени ожирения (табл. 3).

В группе женщин репродуктивного возраста с НАСП содержание IL-6 в крови прямо коррелировало с уровнем ХС ($r = 0,409$; $p = 0,014$) и ЛПНП ($r = 0,541$; $p = 0,001$), а концентрация VEGF с ИМТ ($r = 0,490$; $p = 0,021$). То есть в репродуктивном возрасте у женщин с НАСП воспаление нарастает параллельно с увеличением выраженности дислипидемии, а дисфункция эндотелия возрастает с увеличением массы тела.

● **Таблица 3.** Исследуемые показатели в группах женщин в менопаузе с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения, Me ($x_j - x_k$)

● **Table 3.** Investigated parameters in groups of menopausal women with NASP depending on the degree of obesity, Me ($x_j - x_k$)

Показатель	Группа 1 ИМТ повышен (n = 13)	Группа 2 0–1 (n = 18)	Группа 3 0–2 (n = 10)	Группа 4 0–3 (n = 8)	p
ИМТ	28,7 (27,1–29,6)	32,9 (30,9–33,5)	37,8 (35,7–39,2)	44,8 (42,5–46,3)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,003$
ХС, ммоль/л	5,8 (4,7–6,4)	6,1 (5,4–6,6)	5,3 (4,6–6,4)	5,3 (4,7–6,1)	$p_{1-2} = 0,426$ $p_{2-3} = 0,176$ $p_{3-4} = 0,745$
ТГ, ммоль/л	1,4 (0,8–1,9)	1,2 (0,6–1,8)	1,5 (0,7–2,5)	1,5 (1,1–1,7)	$p_{1-2} = 0,767$ $p_{2-3} = 0,042$ $p_{3-4} = 0,770$
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9–1,4)	1,2 (1,0–1,5)	1,1 (1,0–1,5)	1,4 (0,7–1,9)	$p_{1-2} = 0,933$ $p_{2-3} = 0,657$ $p_{3-4} = 0,306$
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (2,3–4,4)	3,5 (1,8–4,6)	3,7 (2,7–5,2)	3,4 (2,1–5,2)	$p_{1-2} = 0,899$ $p_{2-3} = 0,505$ $p_{3-4} = 0,661$
ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,0–0,7)	0,7 (0,2–1,0)	0,7 (0,0–1,1)	0,5 (0,0–0,7)	$p_{1-2} = 0,178$ $p_{2-3} = 0,947$ $p_{3-4} = 0,156$
ИА	4,0 (2,2–4,3)	3,8 (3,2–4,3)	4,1 (1,7–7,7)	3,7 (1,5–7,7)	$p_{1-2} = 0,589$ $p_{2-3} = 0,874$ $p_{3-4} = 0,391$
Инсулин, мкМЕ/мл	0,0 (0,0–2,1)	2,0 (0,0–9,8)	12,1 (6,0–19,0)	11,4 (5,1–18,5)	$p_{1-2} = 0,047$ $p_{2-3} = 0,041$ $p_{3-4} = 0,213$
НОМА-IR	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–2,8)	2,9 (0,0–6,6)	2,7 (0,0–5,9)	$p_{1-2} = 0,049$ $p_{2-3} = 0,041$ $p_{3-4} = 0,053$
Лептин, нг/мл	33,1 (18,6–54,8)	38,2 (21,4–52,6)	46,4 (22,4–105,4)	63,5 (0,0–91,1)	$p_{1-2} = 0,357$ $p_{2-3} = 0,034$ $p_{3-4} = 0,850$
IL-6, пг/мл	0,0 (0,0–3,3)	2,4 (0,0–3,4)	1,3 (0,0–6,1)	1,6 (0,0–3,1)	$p_{1-2} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,592$ $p_{3-4} = 0,439$
VEGF, пг/мл	0,0 (0,0–188,0)	192,9 (0,0–442)	89,9 (0,0–808,6)	172,5 (0,0–366)	$p_{1-2} = 0,019$ $p_{2-3} = 0,564$ $p_{3-4} = 0,606$

p – значимость различий.

В группе женщин в менопаузе с НАСП содержание IL-6 в крови прямо коррелировало с концентрацией VEGF ($r = 0,446$; $p = 0,008$), отражая взаимосвязь механизмов воспаления и повреждения эндотелия, а уровень лептина был прямо взаимосвязан с возрастом ($r = 0,314$; $p = 0,028$), ИМТ ($r = 0,394$; $p = 0,007$) и степенью ожирения ($r = 0,294$; $p = 0,049$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, у женщин с клинической формой НАСП при сопутствующем ожирении в репродуктивном возрасте и в менопаузе регистрируется дислипидемия, гиперлептинемия, повышение уровня провоспалительно-

го IL-6 и признаки повреждения эндотелия в виде гиперпродукции VEGF. При этом в менопаузе более значима дислипидемия (по уровню ЛПВП и ИА), гиперлептинемия, а у женщин со стеатозом в репродуктивном возрасте более выражены признаки повреждения эндотелия.

В обеих группах женщин с НАСП большая часть исследуемых лабораторных показателей маркировала исход в 1-ю степень ожирения, лептин позволял дифференцировать практически все степени ожирения, а выработка IL-6 и VEGF значимо возрастала на 2–3-й стадии ожирения.



Поступила / Received 12.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.06.2022

Принята в печать / Accepted 01.07.2022

Список литературы / References

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL – EASD – EASO clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
- Massoud O., Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):201–211. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.014>.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., 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?ysclid=l276q6v6osv>.
- Mayev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. Moscow: Prima Print; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: <http://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf?ysclid=l276q6v6osv>.
- Yaqub S., Ananias P., Shah A., Luenam K., Mariya Jose A., Pedro Melo J. et al. Decoding the Pathophysiology of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Progressing to Non-alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;22(13):e18201 <https://doi.org/10.7759/cureus.18201>.
- Li Z.T., Ji F., Han X.W., Wang L., Yue Y.Q., Wang Z.G. The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients with Hypertension. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(8): 685–690. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000933>.
- Сторожаков Г.И. (ред.). Неалкогольная жировая болезнь печени. М.; 2015. 42 с. Режим доступа: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf.
- Storozhakov G.I. (ed.). Non-alcoholic fatty liver disease. Moscow; 2015. 42 p. (In Russ.) Available at: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf.
- Lim H.-W., Bernstein D. Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. *Clin Liver*. 2018;22(1):39–57. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.008>.
- Saiman Y., Hooks R., Carr R.M. High-Risk Groups for Non-alcoholic Fatty Liver and Non-alcoholic Steatohepatitis Development and Progression. *Current Hepatology Reports*. 2020;19(4):1–8. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00539-5>.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22801543&>.
- Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective follow-up study DIREGL 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22801543&>.
- Hendriks T., Walenbergh S.M.A., Hofker M.H., Shiri-Sverdlow R. Lysosomal cholesterol accumulation: driver on the road to inflammation during atherosclerosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Rev*. 2014;15(15):424–433. <https://doi.org/10.1111/obr.12159>.
- Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2021;15(7):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.
- Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E. Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;15(7):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.
- Lu F.B., Hu E.D., Xu L.M., Chen L., Wu J.L., Li H. et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491–502. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
- Лазебник Л.Б., Голованова У.В., Туркина С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
- Lazebnik L.B., Golovanova U.V., Turkina S.V. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44–52. <https://doi.org/10.1002/hep.20734>.
- Frith J., Day C.P., Robinson L., Elliott C., Jones D.E., Newton J.L. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2010;52:112–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- Шиповская А.А., Курбатова И.В., Селиверстов П.В., Марченко В.Н., Радченко В.Г., Дуданова О.П. Клинические особенности неалкогольного стеатогепатита у больных с разным гликемическим статусом. *Медицинский совет*. 2021;15(5):68–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-68-74>.
- Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Selivyorstov P.V., Marchenko V.N., Radchenko V.G., Dudanova O.P. Clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in patients with different glycemic status. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;15(5):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-68-74>.
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
- Буверов А.О., Богомолов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;5(12):12–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953538&>.
- Bueverov A.O., Bogomolov P.O. «Cytokine explosion» and progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012;5(12):12–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17953538&>.
- Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Ковтун О.П. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2018;13(1):119–134. Режим доступа: <https://umj.usma.ru/jour/article/view/446>.
- Morozova T.S., Grishina I.F., Kovtun O.P. Cytokine profile in chronic diffuse liver diseases (literature review). *Ural Medical Journal*. 2018;13(1):119–134. (In Russ.) Available at: <https://umj.usma.ru/jour/article/view/446>.
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>.

- Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
22. Быкова Г.А., Хлынова О.В., Тувев А.В. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Здоровье семьи – 21 век*. 2018;1(1):16–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35186222>.
Bykova G.A., Khlynova O.V., Tuvay A.V. Features of the function of external respiration and the state of the endothelium in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Family Health – the 21 Century*. 2018;1(1):16–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35186222>.
 23. Hammami S., Zribi S., Koubaa N., Benhamda K., Matoug F., Hammami M. Relationship between inflammatory markers with the presence and severity of coronary artery disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;10(1):117. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2017.11.199>.
 24. Schlottmann F., Dreifuss N.H., Patti M.G. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;6:425–433. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1764348>.
 25. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. *Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ)*. 3-е изд. Саратов: Амрита; 2019. 96 с.
Sheludko V.S., Devyatkov G.I. *Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials)*. 3rd ed. Saratov: Amirit; 2019. 96 p. (In Russ.)
 26. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;1(1):35–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256379>.
 - Polunina T.E., Mayev I.V. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;1(1):35–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21256379>.
 27. Булатова И.А., Щекотова А.П., Карлышева К.Н., Шулькина С.Г., Калугина Е.А. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал*. 2014;31(2):86–91. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21573223>.
Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N., Shulkina S.G., Kalugina E.A. Leptin, proinflammatory cytokines and functional liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver damage. *Perm Medical Journal*. 2014;31(2):86–91. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21573223>.
 28. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver International*. 2018;38:67–70. <https://doi.org/10.1111/liv.1365>.
 29. Булатова И.А., Щекотова А.П., Карлышева К.Н. Диагностическое значение фактора роста эндотелия сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта белка при метаболическом синдроме с жировым поражением печени. *Информационный бюллетень «Новости «Вектор-Бест»*. 2013;70(4):12–15. Режим доступа: <https://www.vector-best.ru/publ/getfile.php?fid=2a7408155f28a7af62dae3acb5a5cae4&ysclid=l2732k6ebo>.
Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor and monocytic chemoattractant protein in metabolic syndrome with fatty liver. *Informatsionnyy byulleten' Novosti Vektor-Best*. 2013;70(4):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.vectorbest.ru/publ/getfile.php?fid=2a7408155f28a7af62dae3acb5a5cae4&ysclid=l2732k6ebo>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Булатова И.А., Шевлюкова Т.П.
Написание текста – Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л.
Сбор и обработка материала – Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В.
Статистическая обработка – Булатова И.А., Соболев А.А., Падучева С.В.
Редактирование – Булатова И.А.

Contribution of authors:

The concept and design of the study – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova
Text writing – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
Collection and processing of material – Inna L. Gulyaeva, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Statistical processing – Irina A. Bulatova, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Editing – Irina A. Bulatova

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; bula.1977@mail.ru
Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru
Гуляева Инна Леонидовна, д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; pimenova774@yandex.ru
Соболев Александр Андреевич, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31; profdobro@gmail.com
Падучева Светлана Вячеславовна, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Городская клиническая больница №2 имени Федора Христофоровича Граля; 614068, Россия, Пермь, ул. Пермская, д. 230; paducheva_sv@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Bulatova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; bula.1977@mail.ru
Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru
Inna L. Gulyaeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Physiology, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; pimenova774@yandex.ru
Alexander A. Sobol, General Practitioner, Gastroenterologist, Women's Health Clinic; 31, Krasnoflotskaya, St., Perm, 614000, Russia; profdobro@gmail.com
Svetlana V. Paducheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the City Clinical Hospital No. 2 named after F.Kh. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia; paducheva_sv@mail.ru

Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации

М.В. Маевская^{1✉}, mvmaevskaya@me.com, М.С. Жаркова¹, В.Т. Ивашкин¹, Е.Н. Бессонова², Н.И. Гейвандова³, Е.А. Киценко⁴, Н.В. Корочанская^{5,6}, И.А. Куркина¹, А.Л. Меликян⁷, В.Г. Морозов⁸, Ю.В. Хоронько⁹

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

² Свердловская областная клиническая больница №1; 602102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

³ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁴ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

⁵ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

⁶ Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

⁸ Медицинская компания «Гепатолог»; 443063, Россия, Самара, ул. Сердобская, д. 36А

⁹ Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Нарушения гемостаза при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения имеют сложный характер, так как затрагивают как про-, так и антикоагулянтные факторы, а также про- и антифибринолитические компоненты. Большинство тестов, которые используются в клинической практике для оценки коагуляции, не учитывают компенсаторные возможности этой системы в целом. Представленный документ служит руководством для оптимального применения и интерпретации глобальных скрининговых тестов в оценке гемостаза при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения, анализа риска спонтанных и периоперационных геморрагических осложнений у пациентов и возможных способов их коррекции. Тромбоцитопения – одно из наиболее частых гематологических отклонений при хронических заболеваниях печени. Частота тромбоцитопении у пациентов с данными заболеваниями на стадии цирроза печени составляет 70%, на доцирротической стадии – 6%. Представлены последние научные данные о применении агонистов рецепторов тромбопоэтина при хронических заболеваниях печени: какие пациенты и в каких ситуациях являются оптимальными кандидатами для определенной формы терапии. Рассказано о рациональности и ограничениях в назначении компонентов крови пациентам с циррозом/заболеваниями печени тяжелого течения. Сделан акцент на том, что ряд геморрагических осложнений развивается по другим некоагулопатическим причинам: декомпенсированная портальная гипертензия, травматизация варикозно расширенного сосуда с трофическими нарушениями стенки и т.д. Представлены данные об использовании вязкоэластичных тестов для оптимизации ведения пациентов с циррозом печени, которые одновременно оценивают основные четыре из известных компонентов системы гемостаза: коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза. Эти тесты позволяют оптимизировать трансфузии компонентов крови таким пациентам и должны изучаться далее. Научные исследования в этой очень сложной области гепатологии продолжаются и должны продолжаться.

Ключевые слова: цирроз печени, заболевания печени тяжелого течения, гемостаз, геморрагические осложнения, профилактика, тромбоцитопения, агонисты рецептора тромбопоэтина

Для цитирования: Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. *Медицинский совет.* 2022;16(15):70–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines

Marina V. Maevskaya^{1✉}, mvmaevskaya@me.com, Maria S. Zharkova¹, Vladimir T. Ivashkin¹, Elena N. Bessonova², Natalia I. Geyvandova³, Evgeniy A. Kitsenko⁴, Natalia V. Korochanskaya^{5,6}, Irina A. Kurkina¹, Anait L. Melikyan⁷, Viacheslav G. Morozov⁸, Yuri V. Khoronko⁹

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

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 602102, Russia

³ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

⁴ Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia

⁵ Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

⁷ National Medical Research Center for Hematology; 4, Novy Zykovsky proezd, Moscow, 125167, Russia

⁸ Medical Company "Hepatologist"; 36A, Serdobsкая St., Samara, 443063, Russia

⁹ Rostov State Medical University; 29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Abstract

Hemostasis disorders in cirrhosis / severe liver disease are complex, as they affect both pro- and anticoagulant factors, as well as pro- and antifibrinolytic components. Most of the tests that are used in clinical practice to assess coagulation do not take into account the compensatory capabilities of this system as a whole. This document provides guidance for the optimal application and interpretation of global screening tests in the assessment of hemostasis in cirrhosis/severe liver disease, analysis of risk factor of spontaneous and perioperative hemorrhagic complications in these patients, and possible ways to correct them. Thrombocytopenia is one of the most common hematological abnormalities in cirrhosis/ severe liver disease. The frequency of thrombocytopenia in such patients at the stage of liver cirrhosis is 70%, at the pre-cirrhotic stage – 6%. The latest scientific data on the use of thrombopoietin receptor agonists in chronic liver diseases are presented: which patients are the best candidates for a such of therapy. The rationality and limitations in prescribing blood components to patients with liver cirrhosis/severe liver diseases are described. Emphasis is placed on the fact that a number of hemorrhagic complications develop for other non-coagulopathic reasons: decompensated portal hypertension, traumatization of a varicose vein with trophic wall disorders, etc. Data are presented on the use of viscoelastic tests to optimize the management of patients with liver cirrhosis, which simultaneously assess the four main known components of the hemostasis system: the coagulation cascade, platelets, anticoagulant mechanisms and the fibrinolysis system. These tests allow optimization of transfusion of blood components in such patients and should be further studied. Research in this very complex area of hepatology is ongoing and must continue.

Keywords: liver cirrhosis, severe liver disease, hemostasis, hemorrhagic complications, prevention, thrombocytopenia, thrombopoietin receptor agonists

For citation: Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: guidelines. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):70–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени – заболевание, в программе которого имеет место нарушение синтетической функции печени, что проявляется гипоальбуминемией и отклонениями в системе гемостаза, нередко это имеет серьезные клинические последствия.

Доказано, что нарушения гемостаза при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения (алкогольный

гепатит, феномен острой печеночной недостаточности на фоне хронической) имеют сложный характер, так как затрагивают как про-, так и антикоагулянтные факторы, а также про- и антифибринолитические компоненты. Большинство тестов, которые используются в клинической практике для оценки коагуляции, не учитывают компенсаторные возможности этой системы в целом. Более того, нужно помнить о том, что ряд геморрагических осложнений развивается по другим, некоагулопатическим

причинам: декомпенсированная портальная гипертензия, травматизация варикозно расширенного сосуда с трофическими нарушениями стенки и т. д. С гемостатической точки зрения трудно определить критерии эффективного и безопасного ведения таких пациентов, на практике большинство решений основано на клиническом опыте, а не на научных данных [1, 2]. Представленный документ служит руководством для анализа риска геморрагических осложнений при циррозе/заболеваниях печени тяжелого течения и возможных способов их коррекции.

ДИАГНОСТИКА РАССТРОЙСТВ В СИСТЕМЕ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ/ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ ПАРАМЕТРАМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Традиционные лабораторные тесты для оценки первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза: количество тромбоцитов в периферической крови, время кровотечения, функциональные свойства тромбоцитов

Тромбоциты образуются из ориентированной на мегакариоцитарном ростке кроветворения стволовой клетки костного мозга в соответствии со сложной многоступенчатой программой созревания. Мегакариоциты (гигантские, до 50 мкм, клетки) трансформируются в паукообразные клетки со множеством нитевидных отростков, в которых формируются утолщения – так называемые протромбоциты и созревают тромбоциты. Длинные отростки мегакариоцита проникают через стенку сосуда, и в сосудистом русле от них отшнуровываются юные тромбоциты.

Продукция тромбоцитов в основном регулируется тромбопоэтином, который синтезируется преимущественно в печени. Тромбопоэтин воздействует на мегакариоциты посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, таким образом стимулируя их отшнуровывать тромбоциты. Активность тромбопоэтина регулируется интерлейкинами 6 и 11.

Тромбоцитопения – одно из наиболее частых гематологических отклонений при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Частота тромбоцитопении у пациентов с ХЗП на стадии цирроза печени составляет 70%, на доцирротической стадии – 6% [2, 3]. Под тромбоцитопенией понимают снижение количества тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$. При этом выделяют:

- легкую тромбоцитопению: количество тромбоцитов от 100 до $\times 10^9/\text{л}$;
- умеренно выраженную тромбоцитопению: количество тромбоцитов от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелую тромбоцитопению: количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [4].

Тромбоцитопения при циррозе печени и других тяжелых формах ее повреждения развивается вследствие секвестрации тромбоцитов увеличенной селезенкой и (или) дефицита тромбопоэтина.

Известно, что в норме циркулирующие в крови тромбоциты составляют приблизительно 70% от их общего числа, а 30% депонируются в селезенке. Секвестрация тромбоцитов встречается при застойной спленомегалии в связи с портальной гипертензией и характеризуется их перераспределением из пула циркулирующих тромбоцитов в пользу селезеночного пула. При выраженной спленомегалии это соотношение может меняться, и в увеличенной селезенке может секвестрироваться до 80–90% тромбоцитов.

Умеренная и тяжелая тромбоцитопения нередко бывает причиной отказа врачей от инвазивных процедур / оперативных вмешательств у пациентов с ХЗП, что может иметь фатальные последствия.

Время кровотечения – общий тест для оценки первичного гемостаза. На него влияют количество и функции тромбоцитов, вазореактивность и т. д., он может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Функциональные свойства тромбоцитов. Изучение функций тромбоцитов (в частности, их способности к агрегации или адгезии) при циррозе печени в рутинной практике не проводится, поскольку эти исследования не позволяют прогнозировать риск кровотечений или тромбозов, их результаты искажаются вследствие часто имеющейся тромбоцитопении. Более того, если и имеется дефект функции тромбоцитов, то он компенсируется увеличением уровня фактора фон Виллебранда (VWF).

Традиционные лабораторные тесты для оценки вторичного (плазменного) гемостаза: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген

Протромбиновое время (ПВ) и его производное международное нормализованное отношение (МНО) были разработаны для контроля терапии антикоагулянтами и никогда не предназначались для оценки риска спонтанного или периперационного кровотечения. При приобретенных коагулопатиях, включая цирроз печени, стандартизация ПВ с использованием МНО неадекватна, и межлабораторная вариабельность МНО может увеличиваться, а не снижаться [5].

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) изначально предназначено для диагностики гемофилии и мониторинга терапии гепарином. Эти тесты не воспроизводят коагуляцию *in vivo*, поскольку выполняются с использованием обедненной тромбоцитами плазмы и, таким образом, не могут учитывать образование тромбина, опосредованное присутствием тромбоцитов [6]. Соответственно, данные тесты измеряют только прокоагулянтные факторы и нечувствительны к уровням антикоагулянтов в плазме и врожденному дефициту антитромбина, протеина С или S, что может быть при нормальном ПВ или АЧТВ.

Пониженный уровень *фибриногена* в плазме часто выявляют у пациентов с заболеваниями печени. В ретроспективной когорте пациентов с циррозом печени

и очень низким уровнем фибриногена (< 150 мг/дл) I.M. Budnick et al. [7] показали, что профилактическое введение криопреципитата не изменяет риск кровотечения или смертности.

Тромбоэластография, тромбоэластометрия – интегральные лабораторные тесты, которые дают комплексную оценку процессу формирования и лизиса сгустка путем исследования вязкоэластических свойств тромба. Вязкоэластические тесты одновременно оценивают основные четыре из известных компонентов системы гемостаза (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивают их во взаимодействии. Недостатком этих тестов является то, что они не реагируют на VWF и антикоагулянтную систему протеина С и, следовательно, по-прежнему могут недооценивать гемостатический потенциал, поскольку компенсаторные эффекты повышенного VWF и пониженного протеина С на тромбоцитопению и дефицит прокоагулянтов не принимаются во внимание.

Для пациентов с циррозом печени эти исследования полезны, данные по их применению накапливаются [8].

Уникальное свойство системы гемостаза пациентов с циррозом печени и другими формами ее тяжелого повреждения – это ребаланс, компенсаторные особенности которого отражены в *табл. 1* [3].

ОЦЕНКА РИСКА СПОНТАННЫХ ГЕМОРРАГИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ/ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ ПАРАМЕТРАМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Спонтанные геморрагии при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения, связанные с нарушениями в системе гемостаза – это те геморрагии, которые возникают без каких-либо провоцирующих факторов, их отличают от кровотечений вследствие осложнений портальной гипертензии (варикозных кровотечений), травматических или ятрогенных повреждений сосудов или осложненных пептических язв. Перечень спонтанных геморрагий, связанных с нарушениями в системе гемостаза, представлен в *табл. 2* [8].

У пациентов с тромбоцитопенией обычно наблюдается геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов на коже и слизистых оболочках. Петехии (точечные геморрагии) и экхимозы (пятнистые геморрагии по типу синяков) – мелкие, поверхностные, безболезненные. Экхимозы – кровоизлияния в кожу или слизистую оболочку, диаметр которых обычно превышает 3 мм. В быту экхимозы чаще всего называют синяками. Петехии и экхимозы могут быть спонтанными или провоцируются травмированием микрососудов – трением одежды, инъекциями, сжатием манжетки тонометра, легкими ушибами.

● **Таблица 1.** Ребаланс гемостатической системы при циррозе печени [3]

● **Table 1.** Rebalanced hemostasis system in liver cirrhosis [3]

Тип изменений	Тромбоциты	Коагуляция	Фибриноген	Фибринолиз
Способствующие кровотечению	• тромбоцитопения; • дефекты функции тромбоцитов; • анемия (меньшее содержание тромбоцитов при низком гематокрите)	• низкие уровни факторов II, V, VII, IX, X и XI; • уменьшение поверхности прокоагулянта прокоагулянтной мембраны тромбоцитов	• низкие уровни в плазме; • гиперсалирирование, приводящее к снижению скорости полимеризации фибрина; • низкий FXIII	• повышенный tPA, не сбалансированный повышенным ингибитором активатора плазминогена-1; • низкие уровни α2-аниплазмина и TAFI
Способствующие свертыванию крови	• повышенные уровни VWF; • снижение уровня ADAMTS13; • повышенная активация тромбоцитов <i>in vitro</i>; • активированный эндотелий	• низкие уровни белка С и S и антитромбина; • повышенный фактор VIII	• снижение проницаемости фибринового сгустка	• низкий плазминоген
Совокупный результат	Плохо изучен; повышенный VWF по крайней мере частично компенсирует тромбоцитопению	Нормальная или повышенная способность генерировать тромбин	Плохо изучен	Спорно; декомпенсация, по-видимому, способствует гиперфибринолизу, но ACLF/сепсис могут серьезно ингибировать фибринолиз

Примечание. ADAMTS13 – дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина типа I3, TAFI, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза; tPA – активатор тканевого плазминогена; VWF – фактор фон Виллебранда; ACLF – острая печеночная недостаточность на фоне хронической.

● **Таблица 2.** Спонтанные геморрагии, ассоциированные с нарушениями в системе гемостаза при циррозе печени и ее других тяжелых повреждениях [8]

● **Table 2.** Spontaneous hemorrhages associated with hemostasis disorders in liver cirrhosis and other severe injuries [8]

Минорные кровотечения / кровоточивость	Массивные кровотечения
Кожные геморрагии: экхимозы, петехии, гематомы	Массивные спонтанные глубокие гематомы
	Спонтанное внутричерепное кровоизлияние
Геморрагии, связанные со слизистыми оболочками: кровоточивость десен, кровоточивость в области корня зуба, носовые кровотечения / кровоточивость, менометроррагии	Спонтанный гемоперитонеум
	Орбитальное кровоизлияние

Характерными для тромбоцитопении являются также носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, после экстракции зуба (ранние – сразу после операции). Массивные спонтанные кровотечения предполагают, помимо тяжелой тромбоцитопении, нарушения в коагуляционном звене гемостаза.

Риск спонтанных кровотечений, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза, при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения не рекомендуется предсказывать по уровню тромбоцитов периферической крови за исключением их критического снижения ($< 10 \times 10^9/\text{л}$) [8, 9]. Обоснованием этому положению служит тот факт, что при циррозе печени тромбоцитопения компенсируется повышением плазменного уровня VWF. Уровни комплекса фактора VIII / VWF считают маркером эндотелиальной дисфункции, они пропорциональны тяжести заболевания печени, но не являются специфическим маркером риска спонтанного кровотечения, равно как и тромбоциты, когда рассматриваются изолированно.

Функциональные свойства тромбоцитов также не отражают риска спонтанных кровотечений у данной категории пациентов. Не было обнаружено связи между временем кровотечения и его риском при циррозе печени, соответственно, его использование с этой целью не рекомендуется.

Практические рекомендации

В клинической практике для оценки первичного гемостаза при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения достаточно подсчета тромбоцитов в периферической крови. Риск спонтанных геморрагий прогнозировать по тестам для оценки первичного гемостаза не представляется возможным. Нужно внимательно относиться к уровню тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ и учитывать индивидуальные особенности пациента, проявления у него спонтанного геморрагического синдрома.

Традиционные лабораторные тесты для оценки вторичного (плазменного) гемостаза, такие как ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, согласно современной позиции, не используются для оценки риска спонтанных геморрагий и не подлежат превентивной коррекции у пациентов с циррозом печени и (или) тяжелыми формами ее повреждения. Применение вязкоэластических тестов с этой целью требует дальнейшего изучения.

Не рекомендуется назначать пациентам с циррозом печени и другими формами ее тяжелого повреждения витамин К для коррекции увеличенного МНО, несмотря на такую многолетнюю практику. Не рекомендуется переливать свежезамороженную плазму в превентивных целях, особенно для профилактики спонтанных кровотечений. Превентивное лечение тромбоцитопении в целях профилактики спонтанных геморрагий – вопрос спорный из-за недостатка данных исследований. Требуется внимания уровень тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$. Существует практика, когда пациентам с гипопролиферативной тромбоцитопенией, индуцированной терапевтическими воздействиями, выполняются трансфузии тромбоцитов в случае их снижения $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ [9, 10].

ОЦЕНКА РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ДРУГИХ ФОРМАХ ЕЕ ТЯЖЕЛОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ ТЕСТОВ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ГЕМОСТАЗА

В первую очередь необходимо остановиться на классификации инвазивных/хирургических процедур/вмешательств согласно риску их геморрагических осложнений. Низким считается риск прогнозируемого кровотечения $< 1,5\%$, высоким – $> 1,5\%$. Необходимо принять во внимание, что эти цифры получены по результатам анализа данных пациентов без заболеваний печени.

Стратификация риска кровотечений после инвазивных процедур / хирургических вмешательств представлена в табл. 3 [11].

Уровень тромбоцитов периферической крови для оценки риска периоперационных геморрагических осложнений у больных циррозом / хроническими заболеваниями печени тяжелого течения

В ряде исследований показано, что уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ служит независимым предиктором кровотечений после выполнения инвазивных вмешательств высокого риска геморрагических осложнений. Помимо этого, к независимым предикторам геморрагических осложнений относят класс цирроза печени В или С по Чайлд – Пью, технические условия оперативного вмешательства, квалификацию выполняющего его специалиста и другие причины, прямо не связанные с гемостазом пациента [12–14].

Несмотря на ограниченные данные доказательной базы, существуют такие документы, как Position Papers, клинические рекомендации, консенсусы от научных сообществ, которые рекомендуют корректировать тяжелую тромбоцитопению ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с циррозом печени и другими ХЗП перед выполнением им плановых инвазивных/хирургических вмешательств с высоким риском геморрагических осложнений и делать это с анализом каждой конкретной клинической ситуации [8, 15–17].

Экспертным советом Центральной Европы был разработан алгоритм, согласно которому инвазивные процедуры / хирургические вмешательства разделены по принципу риска геморрагических осложнений с учетом уровня тромбоцитов периферической крови (рис. 1). На основе этого алгоритма эксперты рассматривают превентивную коррекцию тромбоцитопении при назначении пациентам с циррозом / ХЗП плановых инвазивных/хирургических вмешательств преимущественно с высоким риском геморрагических осложнений [16].

Показатели вторичного звена коагуляции для оценки периоперационного риска геморрагических осложнений

Согласно современной позиции, ПВ и АЧТВ недостаточны для оценки истинного риска кровотечения, когда пациенты с циррозом печени подвергаются инвазивным процедурам [8].

● **Таблица 3.** Стратификация риска кровотечений при инвазивных процедурах и (или) оперативных вмешательствах у пациентов с циррозом печени [11]

● **Table 3.** Bleeding risk stratification for invasive procedures and (or) surgical interventions in patients with liver cirrhosis [11]

Вмешательства	Низкая степень риска (< 1,5%)	Высокая степень риска (> 1,5%)
Чрескожные	- парацентез; - торакоцентез; - замена дренажного катетера	- вмешательство на желчных протоках (холецистэктомия или чрескожный дренаж желчевыводящих путей); - биопсия печени; - абляция опухоли; - непеченочная внутрибрюшинная биопсия органа; - внутригрудная биопсия органов; - установка нефростомы; - процедуры с ЦНС; - внутриглазные процедуры/инъекции; - внутрисуставные инъекции
Сосудистые	- установка центрального катетера; - установка центрального венозного катетера; - удаление центрального катетера; - установка внутривенного фильтра; - диагностическая венография; - коронарная ангиография и катетеризация правых отделов сердца (диагностическая)	- TIPS; - ангиография или венография с вмешательством; - трансюгулярная биопсия печени; - чреспеченочная артериальная химиоэмболизация или радиоэмболизация; - терапевтическая коронарография
Эндоскопические	- диагностическая ЭГДС и стандартное лигирование варикозно расширенных вен; - энтероскопия; - колоноскопия (включая биопсию слизистой оболочки); - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография без сфинктеротомии; - капсульная эндоскопия; - эндоскопическое ультразвуковое исследование без тонкоигольной аспирации; - трансезофагеальная эхокардиография; - диагностическая бронхоскопия без биопсии	- эндоскопическая полипэктомия; - эндоскопическое расширение стриктуры или резекция слизистой оболочки; - балонная энтероскопия; - чрескожная эндоскопическая установка гастростомы; - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с выполнением папиллосфинктеротомии; - эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирацией; - цистгастростомия; - терапевтическая бронхоскопия или диагностическая бронхоскопия с биопсией
Другие	- биопсия кожи; - чистка зубов и процедуры без удаления	удаление зубов

Примечание. TIPS – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное стентирование; ЦНС – центральная нервная система.

На основании исследований, выполненных к настоящему времени, нет четкой ассоциации между изменениями *МНО* у пациентов со стабильным течением цирроза печени и риском кровотечения после инвазивных процедур / хирургических вмешательств. Согласно недавнему мета-анализу [18], не выявлено статистически значимой разницы между уровнем *МНО* у пациентов с циррозом печени как со спонтанными, так и с ассоциированными с инвазивными вмешательствами кровотечениями и без них.

Минимальное значение *фибриногена* для поддержания нормального гемостаза – предмет споров, хотя при тяжелом кровотечении именно этот параметр достигает критически низкой концентрации в плазме раньше, чем другие факторы свертывания крови. Ряд авторов придерживаются мнения, что при циррозе печени низкий фибриноген служит маркером скорее ее нарушенной функции, а не отклонений в гемостазе. При этом в ряде исследований показано, что концентрация фибриногена в плазме менее 100 мг/дл (1 г/л) ассоциирована со спонтанными и периоперационными кровотечениями у таких пациентов [19].

Отдельно должны рассматриваться пациенты с острой декомпенсацией функции печени или феноменом острой печеночной недостаточности на фоне хронической, где связь между значениями коагуляционных тестов и риском геморрагических осложнений может быть не столь однозначной, как у стабильных больных. Однако исследования в этой области дают основания предполагать, что риск геморрагических осложнений уменьшают такие меры, как лечение инфекционных осложнений, острого повреждения почек и т. д., а не трансфузии компонентов крови. В ретроспективном исследовании [19] было показано, что острое повреждение почек было единственным независимым фактором риска развития гемоперитонеума после парацентеза, при этом как количество тромбоцитов, так и значения *МНО* существенно не отличались между пациентами с этим осложнением или без него.

Тромбоэластометрия, тромбоэластография – тесты, которые перспективны для оценки гемостаза у пациентов с циррозом печени, позволяют оптимизировать трансфузии компонентов крови и должны далее изучаться [8, 12, 20, 21].

● **Рисунок 1.** Риск развития геморрагических осложнений инвазивных процедур / хирургических вмешательств в соответствии с уровнем тромбоцитов периферической крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени и возможности их коррекции
 ● **Figure 1.** Risk of developing hemorrhagic complications during invasive procedures / surgical interventions in accordance with the peripheral blood platelet counts in patients with chronic liver diseases and treatment options for their correction



ТЦП – тромбоцитопения; ХЗП – хронические заболевания печени; ТРО-РА – thrombopoietin receptor agonist, агонист рецептора тромбопоэтина; ГПВД – градиент печеночного венозного давления.

ПРАВИЛА КОРРЕКЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ/ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ В ЦЕЛЯХ УМЕНЬШЕНИЯ РИСКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом / хроническими заболеваниями печени перед проведением инвазивных/хирургических вмешательств с высоким риском геморрагических осложнений

Длительное время стандартом коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом / ХЗП было переливание концентрата тромбоцитов. Однако трансфузия тромбоцитов может быть ограничена целым рядом факторов:

- сложность производства и транспортировки;
- высокие материальные затраты;
- внутривенный путь введения;
- необходимость пребывания пациента в лечебном учреждении;
- риск образования антитромбоцитарных антител;
- короткий срок хранения;
- ограниченная эффективность;
- риск посттрансфузионных осложнений [9, 16].

Альтернативой именно для **плановой** коррекции тяжелой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении служат агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТРО-РА); их эффект сохраняется более длительно (в среднем 3 нед.) [9, 10, 16, 17]. У пациентов с циррозом / ХЗП при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений в европейском медицинском сообществе используются два препарата – аватромбопаг и лусутромбопаг. В Российской Федерации зарегистрирован аватромбопаг, который представляет собой пероральный низкомолекулярный агонист рецепторов тромбопоэтина, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга, что приводит к повышению продукции тромбоцитов. Важно понимать, что аватромбопаг не конкурирует с эндогенным тромбопоэтином за связывание с рецептором, а оказывает дополнительный эффект.

Эффективность и безопасность аватромбопага для лечения взрослых пациентов с ХЗП и количеством тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, которым было запланировано проведение инвазивной процедуры / хирургического вмешательства, оценивали в двух идентичных по дизайну многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях 3-й фазы – ADAPT-1 и ADAPT-2. В каждом клиническом исследовании пациенты были распределены в группу низкого исходного количества тромбоцитов, т. е. $< 40 \times 10^9/\text{л}$, и группу высокого исходного количества тромбоцитов, т. е. $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$ и $< 50 \times 10^9/\text{л}$. Затем пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 1 для лечения аватромбопагом или плацебо. Пациенты из группы низкого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или соответствующее плацебо в дозе 60 мг один раз в сутки в течение 5 дней, пациенты из группы высокого исходного количества тромбоцитов получали аватромбопаг или

соответствующее плацебо в дозе 40 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Запланированные инвазивные/хирургические вмешательства выполнялись через 5–8 дней от последнего приема препарата. В общей сложности лечение аватромбопагом получили 277 пациентов, плацебо – 158 пациентов. Эффективность лечения оценивалась по следующему основному критерию: пациентам не требовались трансфузии концентрата тромбоцитов или иные неотложные процедуры для остановки кровотечения в период от рандомизации до истечения 7 дней после выполнения запланированной процедуры. При анализе объединенных данных исследований 3-й фазы ADAPT-1 и ADAPT-2 установлено, что аватромбопаг превосходит плацебо как в целом, так и в подгруппах по исходному количеству тромбоцитов: доля пациентов в исследованиях ADAPT-1 и ADAPT-2, которые не нуждались в трансфузии тромбоцитов или резервной терапии по поводу кровотечения, была выше в группе аватромбопага (рис. 2) [22, 23]. Различия между группами терапии были клинически и статистически значимыми ($p < 0,0001$). В исследованиях ADAPT-1 и ADAPT-2 увеличение количества тромбоцитов наблюдали с 4-го дня независимо от их значения на исходном уровне, максимальный уровень тромбоцитов достигался к 10–13-му дню [21, 22]. В 17-й день среднее количество тромбоцитов оставалось на уровне $50 \times 10^9/\text{л}$ или выше, у 3 пациентов количество тромбоцитов превысило $200 \times 10^9/\text{л}$ [22].

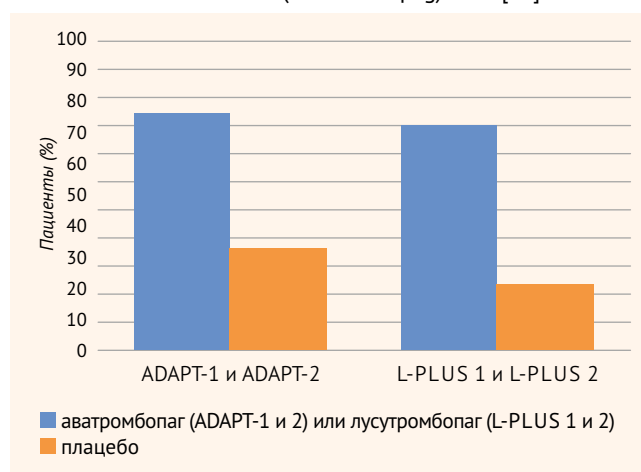
Лусутромбопаг – еще один пероральный низкомолекулярный агонист ТРО, который стимулирует выработку тромбоцитов за счет действия на рецепторы ТРО на поверхности мегакариоцитов [16]. Данные, подтверждающие эффективность и безопасность лусутромбопага, получены в ходе двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы в параллельных группах – L-PLUS 1 и L-PLUS 2. Основные результаты исследований L-PLUS 1 и L-PLUS 2 были сопоставимы с результатами исследований 3-й фазы для аватромбопага (рис. 2). Объединенные данные исследований L-PLUS 1 и L-PLUS 2 свидетельствуют о том, что терапия лусутромбопагом ассоциируется с меньшей частотой кровотечений в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо (6,7% по сравнению с 10,6% соответственно) без увеличения риска тромботических осложнений. Частота нежелательных явлений в группах лечения и плацебо была сопоставима [16, 24, 25]. Лусутромбопаг не зарегистрирован в Российской Федерации.

Пациентам с циррозом / ХЗП и уровнем тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ при подготовке к плановым инвазивным процедурам / хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуется рассматривать применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) для коррекции тромбоцитопении в целях уменьшения пери- и послеоперационных геморрагических осложнений.

В этой ситуации агонисты рецепторов тромбопоэтина имеют преимущества перед применением концентрата тромбоцитов, поскольку:

● **Рисунок 2.** Объединенные данные пациентов, ответивших на лечение и не нуждавшихся в трансфузии тромбоцитов перед инвазивными процедурами в исследованиях ADAPT-1 и ADAPT-2 (аватромбопаг) и L-PLUS 1 и L-PLUS 2 (лусутромбопаг) [16]

● **Figure 2.** Pooled data from the patients who responded to treatment and did not require platelet transfusion before invasive procedures in the ADAPT-1 and ADAPT-2 (avatrombopag) and L-PLUS 1 and L-PLUS 2 (lusutrombopag) trials [16]



- применяются перорально;
- не требуют нахождения в медицинском учреждении;
- на более длительный период повышают концентрацию тромбоцитов в крови пациента;
- обладают хорошим профилем безопасности (количество нежелательных явлений сопоставимо с плацебо).

Пероральные низкомолекулярные агонисты рецепторов тромбопоэтина не сопряжены с увеличением числа тромботических осложнений.

Статистически значимая ассоциация между применением агонистов рецептора тромбопоэтина у пациентов с ХЗП для коррекции тромбоцитопении и тромботическими осложнениями показана только для препарата Эльтромбопаг (взаимодействует с трансмембранным доменом человеческого рецептора тромбопоэтина и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного тромбопоэтина) [12, 26]. Данный препарат зарегистрирован в Российской Федерации, применяется в программе лечения идиопатической тромботической пурпуры и не имеет такого показания, как коррекция тромбоцитопении при ХЗП, клинические исследования в этой области были прекращены.

Практические рекомендации

Для коррекции тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с циррозом / ХЗП при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуется использовать пероральные низкомолекулярные агонисты рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) согласно разработанной инструкции к препарату¹. Рекомендуется отдавать предпочтение пероральным низкомолекуляр-

ным агонистам рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) в сравнении с трансфузиями концентрата тромбоцитов, что обосновано простотой и безопасностью их использования в клинической практике.

Коррекция тромбоцитопении в условиях экстренной и неотложной помощи пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне цирроза / тяжелых повреждений печени осуществляется согласно разработанным стандартам локального и системного гемостаза [2, 27]. Агонисты рецептора тромбопоэтина в этих ситуациях не назначаются. Согласно современным данным, не рекомендуется превентивное введение концентратов протромбинового комплекса пациентам с циррозом / ХЗП для коррекции ПВ или МНО при планировании инвазивных вмешательств / хирургических процедур с высоким риском геморрагических осложнений.

Концентраты протромбинового комплекса (КПК), содержащие зависимые от витамина К факторы, были разработаны для реверсии действия антагонистов витамина К, однако в последние годы стали применяться по другим показаниям. Поскольку КПК содержат факторы свертывания, одной из важных проблем при их использовании является их тромбогенность. Она обусловлена наличием в них активированных факторов свертывания, прокоагулянтных фосфолипидов, зимогенов, содержанием факторов свертывания с различными периодами полужизни [8, 21].

Использование прокоагулянтной терапии у пациентов с циррозом печени остается проблематичным, существуют опасения по поводу увеличения риска тромбозов в этой популяции. У 347 пациентов с циррозом печени, получавших КПК для профилактики или лечения кровотечения, их введение было единственным фактором, связанным с возникновением тромбозов (5,5%) в краткосрочном периоде наблюдения [28] и отдельными случаями диссеминированного внутрисосудистого свертывания у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [29]. Согласно современной позиции [8], в обычной клинической практике не рекомендуется превентивная коррекция фибриногена пациентам с циррозом печени, которым планируются инвазивные процедуры / хирургические вмешательства с высоким риском геморрагических осложнений. Повысить уровень фибриногена можно посредством введения криопреципитата или концентрата фибриногена. Криопреципитат получают из плазмы, он богат VWF, который и так повышен у пациентов с циррозом печени, что может создавать условия для тромбообразования. Концентрат фибриногена более предпочтителен в этих условиях, но он не зарегистрирован в Российской Федерации. Более того, его высокая стоимость ограничивает его широкое применение в мире [30, 31]. В ретроспективном исследовании 237 пациентов с циррозом печени и уровнем фибриногена менее 150 мг/дл изучалось воздействие трансфузий криопреципитата на динамику уровня фибриногена, частоту кровотечений и летальность. Уровень фибриногена вследствие данной меры повысился на 27,8 мг/дл, однако независимого эффекта трансфузий криопреципитата на частоту кровотечения и летальность выявлено не было [32].

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доптелет. Номер регистрации ЛП-008094, дата регистрации 25.04.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2afa2c5-c3c6-4f5a-a2d0-fba60858720a.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано, что нарушения гемостаза при циррозе / тяжелых повреждениях печени (алкогольный гепатит, феномен острой печеночной недостаточности на фоне хронической) имеют сложный характер, так как затрагивают как про-, так и антикоагулянтные факторы, а также про- и антифибринолитические компоненты. Глобальные (скрининговые) тесты для оценки системы коагуляции в общей популяции не учитывают особенностей гемостаза и его компенсаторных возможностей при циррозе / тяжелых повреждениях печени.

Помимо нарушений в системе гемостаза, в развитии геморрагических осложнений играют роль некоагулопатические причины: декомпенсированная портальная гипертензия, травматизация варикозно расширенного сосуда с трофическими нарушениями стенки и т. д.

Тромбоцитопения – одно из наиболее частых гематологических отклонений при ХЗП. Частота тромбоцитопении у пациентов с ХЗП на стадии цирроза печени составляет 70%, на доцирротической стадии – 6%. Тромбоцитопения при циррозе печени и других тяжелых формах ее повреждения развивается вследствие секвестрации тромбоцитов в увеличенной селезенке и (или) дефицита тромбопоэтина.

В клинической практике для оценки первичного гемостаза при циррозе печени и других формах ее тяжелого повреждения достаточно подсчета тромбоцитов в периферической крови. Риск спонтанных кровотечений прогнозировать по тестам для оценки первичного гемостаза не представляется возможным. Нужно внимательно относиться к уровню тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ и учитывать индивидуальные особенности пациента, проявления у него спонтанного геморрагического синдрома.

Традиционные лабораторные тесты для оценки вторичного (плазменного) гемостаза, такие как ПВ, МНО, АЧТВ, фибриноген, согласно современной позиции, не используются для оценки риска спонтанных кровотечений и не подлежат превентивной коррекции у пациентов с циррозом печени / тяжелыми формами ее повреждения. Применение вязкоэластичных тестов с этой целью требует дальнейшего изучения.

Не рекомендуется назначать пациентам с циррозом печени и другими формами ее тяжелого повреждения витамин К для коррекции увеличенного МНО, несмотря на такую многолетнюю практику. Не рекомендуется вводить свежезамороженную плазму в превентивных целях, особенно для профилактики спонтанных кровотечений. Превентивное лечение тромбоцитопении в целях профилактики спонтанных геморрагий – вопрос спорный из-за недостатка данных исследований. Внимания требует уровень тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$. Решения принимаются на индивидуальной основе.

В том случае, когда оценивается риск периоперационных осложнений, во внимание принимается уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, т. е. тяжелая тромбоцитопения, которая в этих ситуациях служит независимым фактором риска развития геморрагических осложнений.

При подготовке пациентов с циррозом / ХЗП к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений целесообразна коррекция тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) с использованием пероральных низкомолекулярных агонистов рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) согласно разработанной инструкции к препарату. При подготовке пациентов с циррозом / ХЗП к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуется отдавать предпочтение пероральным низкомолекулярным агонистам рецепторов тромбопоэтина (аватромбопаг) в сравнении с трансфузиями концентрата тромбоцитов, что обосновано простотой и безопасностью их использования в клинической практике. Коррекция тромбоцитопении в условиях экстренной и неотложной помощи пациентам с геморрагическими осложнениями на фоне цирроза / тяжелых повреждений печени осуществляется согласно разработанным стандартам локального и системного гемостаза. Агонисты рецептора тромбопоэтина в этих ситуациях не назначаются.

Согласно современной позиции, ПВ и АЧТВ недостаточны для оценки истинного риска кровотечения, когда пациенты с циррозом печени подвергаются инвазивным процедурам. На основании исследований, выполненных к настоящему времени, нет четкой ассоциации между изменениями МНО у пациентов со стабильным течением цирроза печени и риском кровотечения после инвазивных процедур / хирургических вмешательств. К независимым предикторам периоперационных геморрагических осложнений относят класс цирроза печени В или С по Чайлд – Пью, технические условия оперативного вмешательства, квалификацию выполняющего его специалиста и другие причины, прямо не связанные с гемостазом пациента.

Не рекомендуется превентивное введение концентратов протромбинового комплекса пациентам с циррозом / ХЗП для коррекции ПВ или МНО при планировании инвазивных вмешательств / хирургических процедур с высоким риском геморрагических осложнений, согласно современным данным. В соответствии с современной позицией, в обычной клинической практике не рекомендуется превентивная коррекция фибриногена пациентам с циррозом печени, которым планируются инвазивные процедуры / хирургические вмешательства с высоким риском геморрагических осложнений. Пациентам с циррозом печени не рекомендуются трансфузии свежезамороженной плазмы для коррекции уровня МНО в целях снижения частоты послеоперационных клинически значимых кровотечений.

Тромбоэластометрия, тромбоэластография для оценки гемостаза у пациентов с циррозом печени перспективны, позволяют оптимизировать трансфузии компонентов крови и должны далее изучаться.



Поступила / Received 17.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.09.2022

Список литературы / References

- Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol.* 2015;21(35):10062–10071. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i35.10062>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Тихонов И.Н. *Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации*. М.; 2021. 99 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Tikhonov I.N. *Cirrhosis and fibrosis of the liver: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 99 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1.
- Moore A.H. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;14(5):183–186. <https://doi.org/10.1002/cld.860>.
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(Suppl. D):60D–66D. <https://doi.org/10.1155/2000/617428>.
- Reverter J.C. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):717–720. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01887.x>.
- Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Clerici M., Dell'Era A., Fabris F. et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology.* 2006;44(2):440–445. <https://doi.org/10.1002/hep.21266>.
- Budnick I.M., Davis J.P.E., Sundararaghavan A., Konkol S.B., Lau C.E., Alsobrooks J.P. et al. Transfusion with Cryoprecipitate for Very Low Fibrinogen Levels Does Not Affect Bleeding or Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. *Thromb Haemost.* 2021;121(10):1317–1325. <https://doi.org/10.1055/a-1355-3716>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(5):1151–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.003>.
- Меликян А.Л., Пустова Е.И., Цветаева Н.В., Егорова Е.К. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 55 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2.
- Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Egorova E.K. *Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 55 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2.
- Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Timmouth A.T., Capocelli K.E. et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205–213. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>.
- Northup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G., Intagliata N.M., Superina R.A., Roberts L.N. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73(1):366–413. <https://doi.org/10.1002/hep.31646>.
- Alvaro D., Caporaso N., Giannini E.G., Iacobellis A., Morelli M., Toniutto P., Violi F. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(6):e13508. <https://doi.org/10.1111/eci.13508>.
- Park J.G., Park S.Y., Tak W.Y., Kwon Y.O., Jang S.Y., Lee Y.R. et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol.* 2017;72(8):692.e9–692.e15. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.03.001>.
- Soh H., Chun J., Hong S.W., Park S., Lee Y.B., Lee H.J. et al. Child-Pugh B or C Cirrhosis Increases the Risk for Bleeding Following Colonoscopic Polypectomy. *Gut Liver.* 2020;14(6):755–764. <https://doi.org/10.5009/gnl19131>.
- Hughes M., Prescott C., Ekeledo J. *Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure. Technology appraisal guidance*. NICE; 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta626/>.
- Flisiak R., Antonov K., Drastich P., Jarcuska P., Maevskaya M., Makara M. et al. Practice Guidelines of the Central European Hepatologic Collaboration (CEHC) on the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures. *J Clin Med.* 2021;10(22):5419. <https://doi.org/10.3390/jcm10225419>.
- Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis.* 2016;48(5):455–467. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.008>.
- Kovalic A.J., Majeed C.N., Samji N.S., Thuluvath P.J., Satapathy S.K. Systematic review with meta-analysis: abnormalities in the international normalised ratio do not correlate with periprocedural bleeding events among patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1298–1310. <https://doi.org/10.1111/apt.16078>.
- Giannini E.G., Giambruno E., Brunacci M., Plaz Torres M.C., Furnari M., Bodini G. et al. Low Fibrinogen Levels Are Associated with Bleeding After Varices Ligation in Thrombocytopenic Cirrhotic Patients. *Ann Hepatol.* 2018;17(5):830–835. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0775>.
- Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;(1):58–81. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158>.
- Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinskiy K.M., Bulanov A.Yu., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2018;(1):58–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201801-02158>.
- Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(1):78–91. <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.30.1.008>.
- Galstyan G.M. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2018;63(1):78–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.30.1.008>.
- Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mitrut P., Tak W.Y. et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705–718. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.025>.
- Poordad F., Terrault N.A., Alkhouri N., Tian W., Allen L.F., Rabinovitz M. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol.* 2020;5421632. <https://doi.org/10.1155/2020/5421632>.
- Hidaka H., Kurosaki M., Tanaka H., Kudo M., Abiru S., Igura T. et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1192–1200. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.047>.
- Peck-Radosavljevic M., Simon K., Iacobellis A., Hassanein T., Kayali Z., Tran A. et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology.* 2019;70(4):1336–1348. <https://doi.org/10.1002/hep.30561>.
- Afdhal N.H., Giannini E.G., Tayyab G., Mohsin A., Lee J.W., Andriulli A. et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2012;367(8):716–724. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110709>.
- Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В., Дзидзава И.И., Жигалова С.Б., Затевахин И.И. и др. *Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*. Воронеж; 2014. 45 с. Режим доступа: https://www.mrcrb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikoznorasshirenyx_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF.
- Anisimov A.Yu., Vertkin A.L., Devyatov A.V., Dzidzava I.I., Zhigalova S.B., Zatevakhin I.I. et al. *Clinical recommendations for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach*. Voronezh; 2014. 45 p. (In Russ.) Available at: https://www.mrcrb.ru/files/krovotecheniya_iz_varikoznorasshirenyx_ven_pishhevoda_i_zheludka.PDF.
- Tischendorf M., Fuchs A., Zeuzem S., Lange C.M. Use of prothrombin complex concentrates in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with thromboembolic events. *J Hepatol.* 2019;70(4):800–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.019>.
- Harwood M., Robinson C., Wood P. Too much of a good thing: two cases of disseminated intravascular coagulation-like coagulopathy in patients with decompensated cirrhosis after administration of Prothrombinex-VF. *Intern Med J.* 2019;49(5):679–680. <https://doi.org/10.1111/imj.14272>.
- Franchini M., Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2012;10(1):23–27. <https://doi.org/10.2450/2011.0015-11>.
- Pereira A., Beltran J., Blasi A. Who advocates for cryoprecipitate? *Transfusion.* 2014;54(5):1442–1443. <https://doi.org/10.1111/trf.12563>.
- Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116(6):878–885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Маевская М.В., Куркина И.А., Жаркова М.С.

Концепция статьи – Маевская М.В., Куркина И.А., Бессонова Е.Н., Морозов В.Г., Гейвандова Н.И.

Написание текста – Маевская М.В., Куркина И.А., Меликян А.Л.

Сбор и обработка материала – **Маевская М.В.**

Обзор литературы – **Маевская М.В.**

Перевод на английский язык – **Маевская М.В.**

Анализ материала – **Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Куркина И.А., Бессонова Е.Н., Морозов В.Г., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Меликян А.Л., Хоронько Ю.В.**

Редактирование – **Ивашкин В.Т., Куркина И.А., Меликян А.Л., Жаркова М.С.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Куркина И.А., Бессонова Е.Н., Морозов В.Г., Гейвандова Н.И., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Меликян А.Л., Хоронько Ю.В.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Maria S. Zharkova**

Concept of the article – **Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Elena N. Bessonova, Viacheslav G. Morozov, Natalia I. Geyvandova**

Text development – **Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Anait L. Melikyan**

Collection and processing of material – **Marina V. Maevskaya**

Literature review – **Marina V. Maevskaya**

Translation into English – **Marina V. Maevskaya**

Material analysis – **Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin, Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Elena N. Bessonova, Viacheslav G. Morozov, Natalia I. Geyvandova, Evgeniy A. Kitzenko, Natalia V. Korochanskaya, Anait L. Melikyan, Yuriy V. Khoronko**

Editing – **Vladimir T. Ivashkin, Irina A. Kurkina, Anait L. Melikyan, Maria S. Zharkova**

Approval of the final version of the article – **Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin, Marina V. Maevskaya, Irina A. Kurkina, Elena N. Bessonova, Viacheslav G. Morozov, Natalia I. Geyvandova, Evgeniy A. Kitzenko, Natalia V. Korochanskaya, Anait L. Melikyan, Yuriy V. Khoronko**

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; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая гепатологическим отделением Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkovamaria@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой 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; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., доцент, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель Свердловского областного гепатологического центра, Свердловская областная клиническая больница №1; 602102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Гейвандова Наталья Иогановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>; ngeyvandova@yandex.ru

Киценко Евгений Александрович, д.м.н., профессор лаборатории экстренной хирургии и портальной гипертензии, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>; kitsenko-surgeon@mail.ru

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., главный гастроэнтеролог Краснодарского края, руководитель гастроэнтерологического центра, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2; профессор кафедры хирургии №3, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>; nvk-gastro@mail.ru

Куркина Ирина Александровна, заведующая отделением клинической трансфузиологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>; kyrkinaia@rambler.ru

Меликян Анаит Леоновна, д.м.н., заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>; anoblood@mail.ru

Морозов Вячеслав Геннадьевич, д.м.н., профессор, директор, ООО Медицинская компания «Гепатолог»; 443063, Россия, Самара, ул. Сердобская, д. 36А; <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>; viacheslavmorozov@yandex.ru

Хоронько Юрий Владиленович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, врач-хирург отделения хирургического клинического университета, Ростовский государственный медицинский университет; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>; khoronko507@gmail.com

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Diagnostic and Treatment Department No. 3, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatological Department, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkovamaria@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Elena N. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 602102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Natalia I. Geyvandova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>; ngeyvandova@yandex.ru

Evgeniy A. Kitsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Laboratory of Emergency Surgery and Portal Hypertension, Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky; 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>; kitsenko-surgeon@mail.ru

Natalia V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.), Chief Gastroenterologist of the Krasnodar Territory, Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>; nvk-gastro@mail.ru

Irina A. Kurkina, Head of the Department of Clinical Transfusiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>; kyrkinaia@rambler.ru

Anait L. Melikyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>; anoblood@mail.ru

Viacheslav G. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Company "Hepatologist"; 36A, Serdobsкая St., Samara, 443063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>; viacheslavmorozov@yandex.ru

Yury V. Khoronko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Surgeon of the Department of the Surgical Clinic of the University, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>; khoronko507@gmail.com

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени

Л.А. Суплотова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Д.С. Кульмаметова², <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

А.И. Федорова³, <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Т.С. Душина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

О.Б. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 36, д. 24

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из наиболее распространенных заболеваний печени, морфологически представляя собой целый спектр патологических состояний, от стеатоза и стеатогепатита до фиброза, клиническими исходами которого может выступать цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Частота неблагоприятных исходов течения неалкогольной жировой болезни печени значимо увеличивается на фоне сахарного диабета 2-го типа, что, вероятно, обусловлено патогенетическим синергизмом неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа, ассоциированным с метаболическим синдромом. Общность патогенетических звеньев, как следствие, предполагает одноподобленность терапевтических подходов. В связи с чем был проведен поиск исследований и метаанализов в крупных электронных базах данных (MEDLINE, Scopus, UpToDate, КиберЛенинка) с целью изучения современных методов фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований по оценке влияния сахароснижающих препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени демонстрируют широкий спектр внутрипеченочных эффектов, влияющих на проявления стеатоза печени и фиброза посредством регуляции окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикула, влияния на интрапеченочное воспаление, аутофагию и апоптоз, а также опосредованно влияя на печеночный метаболизм путем снижения массы тела. Кроме того, на сегодняшний день глифлозины стремятся занять совершенно новую терапевтическую нишу, демонстрируя в экспериментальных исследованиях противоканцерогенные эффекты. Таким образом, плейотропное действие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа предполагает потенциальный гепатопротективный эффект терапии неалкогольной жировой болезни печени и ее исходов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, метаболический синдром, снижение массы тела, гепатопротекция

Для цитирования: Суплотова Л.А., Кульмаметова Д.С., Федорова А.И., Душина Т.С., Макарова О.Б. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский совет*. 2022;16(15):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-83-89>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease

Lyudmila A. Suplotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Diana S. Kulmametova², <https://orcid.org/0000-0002-9973-9942>, d.kulmametova@mail.ru

Alyona I. Fedorova³, <https://orcid.org/0000-0002-1723-540X>, fai140996@mail.ru

Tatyana S. Dushina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>, dr.makarova@yahoo.com

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Regional Hospital No. 3; 24, 3b Microdistrict, Tobolsk, 626150, Russia

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common liver diseases, morphologically representing a whole spectrum of pathological conditions, from steatosis and steatohepatitis to fibrosis, the clinical outcomes of which can be liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The frequency of adverse outcomes in the course of non-alcoholic fatty liver disease significantly

increases against the background of type 2 diabetes mellitus, which is probably due to the pathogenetic synergy of non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus associated with metabolic syndrome. The commonality of pathogenetic links, as a result, suggests the unidirectionality of therapeutic approaches. In this connection, a search was made for studies and meta-analyses in large electronic databases (MEDLINE, Scopus, UpToDate, CyberLeninka) in order to study modern methods of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. The results of a number of experimental and clinical studies evaluating the effect of hypoglycemic drugs of the group of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease demonstrate a wide range of intrahepatic effects that affect the manifestations of liver steatosis and fibrosis through the regulation of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, effects on intrahepatic inflammation, autophagy and apoptosis, as well as indirectly affecting hepatic metabolism, by reducing body weight. In addition, today gliflozins are rushing to occupy a completely new therapeutic niche, demonstrating anticarcinogenic effects in experimental studies. Thus, the pleiotropic effect of inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 suggests a potential hepatoprotective effect in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and its outcomes.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, metabolic syndrome, reducing body weight, hepatoprotection

For citation: Suplotova L.A., Kulmametova D.S., Fedorova A.I., Dushina T.S., Makarova O.V. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(15):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-83-89>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Год от года распространенность сахарного диабета (СД) неизменно приобретает все большие масштабы. В 2021 г. насчитывалось около 537 млн человек с установленным диагнозом, тем временем, по прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2045 г. ожидается, что количество пациентов достигнет 783 млн человек¹. Особое значение имеет тот факт, что СД в контексте этиопатогенетических позиций ассоциирован с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, микро- и макроангиопатиями, метаболическими нарушениями, в т. ч. с формированием усугубляющего фактора – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), представляющей собой, согласно Национальному консенсусу по ведению пациентов с НАЖБП 2022 г., состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулируют жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1]. Термин «НАЖБП» включает в себя целый спектр заболеваний, начиная от стеатоза и стеатогепатита до фиброза, клиническим исходом которого может выступать цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [2]. В свою очередь, комбинация «СД2 и НАЖБП» служит не только предиктором повышения риска формирования цирроза печени [3–6], но также и отягощения течения сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. Согласно статистическим данным, на сегодняшний день от НАЖБП страдает около 25% населения мира [2], более 80% пациентов с ожирением [8], порядка 55–80% людей с СД2 [7, 9] и примерно 95% среди пациентов с метаболическим синдромом [10].

В 2008 г. с целью объяснить развитие СД2 на фоне ожирения R. Taylor предложил теорию двойного цикла диабета, постулирующую в качестве основных компонентов патогенеза избыток жира в печени и поджелудочной железе [11]. Кроме того, в 2009 г. особую роль печени

в формировании инсулинорезистентности в рамках «угрожающего октета» [12] подчеркивал и R.A. DeFronzo. Взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности, ассоциированных с метаболическим синдромом, как нарушением «состояния системного энергетического баланса», является ключевой проблемой патогенетического синергизма НАЖБП и СД2. На сегодняшний день модель «множественного параллельного попадания» E. Buzzetti, включающая специфические генетические и эпигенетические факторы, дисбаланс образа жизни и питания, инсулинорезистентность, липотоксичность, дисбиоз кишечной микробиоты, дисрегуляцию аутофагии и функциональной активности митохондрий, стресс эндоплазматического ретикулума, апоптоз гепатоцитов, а также воспалительные и фиброзные реакции, является приоритетной патогенетической теорией, объясняющей многофакторный патогенез и прогрессирование НАЖБП [13]. Недавно была проведена переоценка номенклатуры НАЖБП [14] с предложением о введении термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (MAFLD), что указывает на растущее понимание метаболизма в патогенезе заболеваний печени, тем самым предполагая новые стратегии терапии. Общность патогенетических и, как следствие, терапевтических подходов, подчеркивает и тот факт, что первым шагом в терапии и при СД2, и при НАЖБП является изменение образа жизни пациента с целью снижения массы тела [15, 16]. В этом контексте особый интерес вызывают сравнительно новые гипогликемические препараты – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), которые способны за сутки с мочой выводить порядка 70 г глюкозы, что снижает энергетический баланс и повышает расход энергии до 240–320 ккал в сутки [17]. Исследования показывают, что иНГЛТ-2 могут оказывать влияние и на другие звенья патогенеза НАЖБП, ослабляя окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, влияя на степень выраженности воспаления, аутофагии и апоптоз [18].

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/world>.

МЕХАНИЗМ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

НГЛТ-2 представляет собой мембранный белок, состоящий из 672 аминокислот и содержащий 14 мембраносвязывающих сегментов и имеющий ключевое значение в процессе почечной реабсорбции. Известно, что за сутки здоровые почки способны реабсорбировать из клубочкового фильтрата около 180 г глюкозы; в почках пациентов, страдающих СД, объем реабсорбции глюкозы повышается [19]. Связь потока натрия и транспорта глюкозы в эпителии была предложена более 60 лет назад Робертом Крейном, однако идентифицировать первый белок НГЛТ удалось только в конце 1980-х годов [20]. Сегодня известно порядка 13 типов котранспортеров семейства НГЛТ, из них наиболее детально изучены первые два типа: НГЛТ-1 и НГЛТ-2, различающиеся функциональными особенностями и экспрессируемые в большей степени в почках, кишечнике и определенных областях мозга, включая гиппокамп, миндалину, гипоталамус и кору головного мозга [21]. Непосредственно НГЛТ-2 в высокой степени представлен в S2- и в большей мере S1-сегментах проксимального извитого канальца нефрона, и, представляя собой низкоемкий и высокоаффинный транспортер глюкозы, он ответственен за механизм вторичного активного транспорта, обеспечивая около 90% реабсорбции глюкозы. Активация НГЛТ-2 приводит к переносу катиона натрия через мембрану в апикальной части эпителиальной клетки, создавая электрохимический градиент и позволяя проникать глюкозе в клетку параллельно и пассивно; этот перенос происходит одновременно и однонаправленно в соотношении 1:1. Ниже, в сегменте S3 проксимального канальца нефрона, локализуется высокоемкий, но низкоаффинный НГЛТ-1. Действие его аналогично, однако на перенос одной молекулы глюкозы затрачиваются два катиона натрия, что позволяет более эффективно по большому электрохимическому градиенту снижать содержание глюкозы во вторичном фильтрате [22, 23].

Первым веществом, обнаружившим способность тормозить активность белков транспортеров глюкозы в почках, был флоризин, природный фенольный гликозид, который был выделен французскими химиками из коры яблони еще в далеком 1835 г. Флоризин, обладающий эффектами, аналогичными хинину, изначально вызывал интерес своим жаропонижающим действием и использовался для лечения малярии. Еще в 1886 г. Von Mering показал, что его введение человеку вызывает глюкозурию, однако его гипогликемические свойства стали объектом исследования ученых только в 1980-х годах прошлого века. Обнаруженное неселективное действие флоризина в отношении ингибирования как НГЛТ-1, так и НГЛТ-2 было ассоциировано с большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов, поэтому препарат не был одобрен к применению, так же как и его производные, относящиеся к О-гликозидам (серглифлозин, ремоглифлозин), а дальнейший научный поиск был перенаправлен на создание веществ с более селективным влиянием на НГЛТ-2 [24].

Наиболее стабильными оказались производные флоризина, которые предотвращают гидролиз молекул посредством химического С-гликозилирования [20]. Многогранное терапевтическое действие и широкий профиль безопасности позволили ингибиторам НГЛТ-2 быстро найти признание в медицинском сообществе и занять свою терапевтическую нишу, что нашло отражение в российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в 2015 г. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 5 препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2 (глифлозинов): дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин и эртуглифлозин [25].

МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

Большое количество экспериментальных и клинических исследований демонстрируют внутрипеченочные плейотропные эффекты глифлозинов, влияющие на проявления стеатоза печени, воспаления и фиброза. Особенно интересна глубина влияния глифлозинов на жировой обмен в печени, ассоциированная с угнетением экспрессии генов липогенеза и факторов оксидативного стресса. Одним из основных молекулярных механизмов, стимулирующих липогенез *de novo*, является способность протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin) активировать действие белка SREBP-1 (фактор транскрипции, связывающий регуляторные элементы стерола 1), ответственного за регуляцию липогенных генов, таких как синтаза жирных кислот (Fasn), ацетил-CoA-карбоксилаза-1 (Acc1) и стеарил-CoA-дегидрогеназа-1 (Scd-1). На фоне терапии иНГЛТ-2 было показано снижение активности mTOR и, как следствие, угнетение экспрессии SREBP1 [26]. Так, в исследовании T.I. Petito-da-Silva et al. 2019 г. на мышинной модели (у самцов мышей C57Bl/6 3-месячного возраста, n = 40) экспериментальным путем была показана способность эмпаглифлозина угнетать в печени липогенез *de novo*. В рамках эксперимента животные случайным образом были распределены на две группы (n = 20) и получали разные диеты в течение 10 нед.: контрольная диета (control diet, C; 10% energy from lipids) и диета с высоким содержанием жиров (high-fat diet, HF; 50% energy from lipids). После 10-й нед. животные были разделены на 4 группы – контрольные группы (C, HF) и группы на препарате (C-EMPA, HF-EMPA) – для оценки влияния эмпаглифлозина в течение 5 нед. в дозе 10 мг/кг/сут. По результатам, полученным в исходе исследования морфологических данных, было показано уменьшение печеночного стеатоза за счет снижения липогенеза печени, массы тела на 5% и инсулинорезистентности. Отдельно стоит остановиться на роли рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), которые модулируют экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов, энергетическом гомеостазе и воспалении в печени. По результатам проведенного вестерн-блоттинга было продемонстрировано, что экспрессия PPAR-α, главного регулятора печеночного бета-окисления, была выше в груп-

пе HF-EMPA, с сопутствующим снижением экспрессии липогенных генов *Fas*, *SREBP1c* и *PPAR-γ* [27]. Отметим, что, в свою очередь, активация *PPAR-γ* запускает липогенез *de novo* и последующее отложение липидных капель в гепатоцитах [28]. С. Komiya et al. в 2016 г. было также показано, что экспрессия мРНК *PPAR-α* значительно ингибировалась приемом ипраглифлозина у мышей, кроме того, терапия ипраглифлозином приводила к подавлению экспрессии генов провоспалительных маркеров и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в печени, что ассоциировано со снижением выраженности печеночного стеатоза и воспаления [26]. В этой связи перспективно экспериментальное исследование превентивного характера, проведенное на преддиабетической модели, с использованием крыс с наследственной гипертриглицеридемией (ННТg) без ожирения, но с НАЖБП, в ходе которого показано, что лечение иНГЛТ-2 может смягчить течение НАЖБП уже на ранней стадии развития без ассоциации с СД за счет уменьшения липотоксических печеночных диацилглицеринов и триацилглицеринов, модуляции экспрессии генов, участвующих в липогенезе и накоплении липидов (*Scd1*, *Fas*, *SREBP1* и *PPAR-γ*), изменения экспрессии белков семейства цитохрома P450, снижая оксидативный стресс, снижения циркулирующих уровней гепатокина фетуина [29].

Одним из критериев эффективности терапии неалкогольного стеатогепатита служит снижение уровня печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). На сегодняшний день существует достаточное количество исследований, иллюстрирующих положительное влияние глифлозинов на динамику печеночных ферментов [30–32]. Так, в Post-Hoc-анализе, проведенном S. Gallo et al. в 2020 г., было продемонстрировано, что терапия эртуглифлозином в течение 52 нед. у пациентов с СД2 ассоциирована со снижением уровня трансаминаз печени в сравнении с группами пациентов, получавших плацебо и лечение другими препаратами (глимепирид и ситаглиптин) [33]. Аналогичные результаты были показаны на фоне терапии дапаглифлозином в течение 6 мес. независимо от применяемой дозы препарата. Как 5 мг/д [34], так и 10 мг/д [35] показали снижение печеночных показателей, кроме того, была отмечена положительная корреляция между нормализацией уровней АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ и снижением массы тела. В целом некоторое положительное влияние на снижение массы тела характерно для всего класса иНГЛТ-2 [18, 29–35], что также было продемонстрировано A. Kashiwagi et al. в 2015 и 2018 гг. на фоне приема ипраглифлозина [36, 37]. Однако в экспериментальном исследовании на мышинной модели с алиментарно индуцированной НАЖБП Y. Honda в 2016 г. отмечает, что введение ипраглифлозина в течение 8 нед. способствовало уменьшению инсулинорезистентности, признаков повреждения печени, а также улучшению липидного профиля в сыворотке крови, несмотря на отсутствие снижения массы тела [38].

В связи с чем важно отметить, что для оценки терапевтического потенциала препарата необходимо иметь данные не только о факте влияния на снижение веса пациента, но и о композиционном составе тела, отражающем динамику жировой и мышечной массы. В пилотном одно-

центровом нерандомизированном исследовании пациентов с НАЖБП и СД2, получавших дапаглифлозин 5 мг/сут в течение 24 нед., введение дапаглифлозина было ассоциировано со значительным снижением индекса массы тела ($P < 0,01$), окружности талии и отношения талии к бедрам, причем было отмечено снижение именно жировой массы тела и процента жировых отложений без негативного влияния на мышечную массу и общее количество воды в организме [39].

В Национальном консенсусе 2022 г. по ведению НАЖБП сделан акцент на значимость визуализирующих методов для диагностики и оценки динамики течения заболевания. Примечательна морфологическая динамика интрапеченочного композиционного состава, коррелирующая с длительностью терапии иНГЛТ-2. Так, в ходе клинических исследований, включавших японских пациентов, принимавших в качестве терапии СД ипраглифлозин в дозе 50 мг/д в течение 3, 6 и 12 мес., было продемонстрировано не только снижение массы тела за счет жировой ткани (ОПЖ, ОВЖ, оценка проводилась с помощью компьютерной томографии), но и содержание внутрипеченочных липидов и ТГ, количество апоптотических клеток и областей фиброза (оценка проводилась с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии) [40–42]. N. Nishimiya et al. в 2021 г. провели морфологическую оценку эффективности терапии иНГЛТ-2 на стеатоз печени с использованием метода количественной магнитно-резонансной томографии, продемонстрировав значительное снижение PDFF печени (от англ. proton density fat fraction, отношение количества протонов печеночного жира к общей протонной плотности печени) по сравнению с исходным уровнем [медиана 20,6% (межквартильный диапазон 11,7%, 29,8%)] через 6 мес. [10,6% (5,4%, 22,6%), $p = 0,008$] на фоне терапии канаглифлозином [43]. Также проведение количественной оценки стеатоза возможно путем измерения затухания ультразвуковой эховолны с помощью аппарата FibroScan (Фиброскан) и представляет собой методику CAP (Controlled attenuation parameter). Основываясь на данной методике, A. Pokharel et al. в 2021 г. в своем исследовании, проведенном на 84 пациентах с документированным стеатозом печени и СД2, показали снижение содержания жира в печени после 6 мес. терапии эмпаглифлозином в дозе 10 мг [44].

Однако основную сложность демонстрации эффективности гепатопротекторного действия препаратов на человеческой популяции представляет необходимость проведения биопсии печени как «золотого стандарта» для диагностики НАСГ с целью последующего гистологического исследования двукратно – до и после проведения экспериментального лечения. На сегодняшний день существует не так много исследований, включающих данные морфологического исследования. Именно поэтому представленные L.L. Lai et al. в 2020 г. результаты пилотного проекта, включающего девять биопсийно-подтвержденных пациентов с НАЖБП и СД2, получавших эмпаглифлозин по 25 мг ежедневно в течение 24 нед. с повторной биопсией после лечения, представляют большой интерес. Исследователи сообщили: терапия эмпаглифлозином приводила к значи-

тельному уменьшению стеатоза (67% против 26%, $p = 0,025$), баллонирования гепатоцитов (78% против 34%, $p = 0,024$) и фиброза (44% против 6%, $p = 0,008$) по сравнению с плацебо [45]. Аналогичные результаты были получены N. Akuta et al. в 2017 г. Было продемонстрировано, что лечение канаглифлозином в течение 24 нед. привело к улучшению гистопатологических показателей у всех 5 пациентов, включенных в исследование, с диагнозом «НАЖБП», основанным на результатах биопсий печени, полученных ≤ 30 дней до начала терапии [46].

Особенный клинический интерес вызывает исследование K. Yabiku 2020 г., направленное на оценку эффективности терапии НАЖБП в стадии стеатогепатита, ассоциированного с развитием асцита, имитирующего цирроз печени. С целью имитации асцита в брюшную полость мышей вводили амидотризоат натрия меглюмина (MSA), было проведено сравнение регрессии асцита, индуцированной приемом дапаглифлозина, с таковой на фоне приема фуросемида с использованием микрокомпьютерной томографии. В ходе эксперимента было показано, что дапаглифлозин обладал более эффективным диуретическим эффектом без отрицательного влияния на гемодинамику, что предполагает возможное применение в терапии цирроза печени [47].

Новую терапевтическую нишу иНГЛТ-2 приоткрывает исследование Ribeiro Dos Santos et al., в котором была принята попытка оценить эффективность терапии НАЖБП дапаглифлозином у пациентов без диабета. В исследование были включены 14 пациентов с НАЖБП, которые принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг в течение 75 дней. По итогам лечения было отмечено значительное снижение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, инсулина, НОМА-IR и веса [48]. Обращает на себя внимание тот факт, что исследователями не было отмечено достоверной корреляции между снижением индекса НОМА-IR, снижением веса и снижением значений АЛТ, что указывает на возможное прямое влияние дапаглифлозина на воспалительный профиль стеатоза, опровергая косвенный эффект снижения веса.

ВЕРОЯТНЫЕ ПРОТИВОКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

На сегодняшний день совершенно иное звучание приобретает клиническое применение глифлозинов, ведь недавние исследования показали, что канаглифлозин демонстрирует противоканцерогенные эффекты [49, 50]. Еще О. Warburg в 1956 г. было установлено, что опухоли увеличивают потребность в глюкозе для синтеза АТФ путем аэробного гликолиза, что необходимо для выживания и пролиферации опухолевых клеткам [51]. Таким образом,

нацеливание на фермент, который чрезмерно активируется только в раковых клетках, но не в соответствующей нормальной ткани, может быть селективной терапевтической стратегией. Так, C. Scafoglio et al. в 2018 г. было установлено, что НГЛТ-1 и НГЛТ-2 экспрессируются в опухолевых клетках поджелудочной и предстательной желез. Авторами была продемонстрирована онкопротективная способность канаглифлозина при раке поджелудочной и предстательной желез *in vitro* и *in vivo*, потенциально путем ингибирования SGLT2-опосредованного поглощения глюкозы [52]. Переносчики глюкозы, натрий-глюкозный котранспортер 2 (SGLT2) и глюкозный транспортер 1 (GLUT1), высоко экспрессируются в ГЦК и функционально способствуют онкогенности. D. Du et al. в 2022 г. было показано, что канаглифлозин оказывает ингибирующее действие на поглощение глюкозы НГЛТ-экспрессирующими клетками НСС Huh7 и HepG2 (человеческие клеточные линии ГЦК), но не первичными гепатоцитами человека. Также было показано, что канаглифлозин ингибирует пролиферацию клеток и рост подкожных опухолей ксенотрансплантата в клетках НСС Huh7 и HepG2, облегчает апоптоз опухолевых клеток. Дополнительным противоопухолевым эффектом канаглифлозина было продемонстрировано ингибирующее действие на эктопическое накопление жира в печени и подавление соотношения «окисленный/восстановленный глутатион», что способствовало снижению окислительного стресса в жировой ткани [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы НГЛТ-2 с их широким потенциалом плейотропного действия на сегодняшний день раскрывают перед клиницистами и исследователями новые горизонты для лечения НАЖБП независимо от коморбидного сосуществования СД. В дополнение к снижению веса гепатопротективное влияние НГЛТ-2, вероятно, опосредуется, кроме того, через регуляцию окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума, влияние на интрапеченочное воспаление, аутофагию и апоптоз, как показали эксперименты *in vitro*, *in vivo* и некоторые клинические исследования.

Однако основной проблемой в верификации предполагаемых положительных терапевтических эффектов является нехватка качественных рандомизированных клинических исследований достаточной продолжительности с парными данными биопсии печени, которые являются «золотым стандартом» в вопросе о постановке диагноза НАЖБП и суждении о динамике ее разрешения. 

Поступила / Received 01.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 25.08.2022

Список литературы / References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.

1. Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. National consensus for physicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its major comorbid conditions. *Tерапевтический архив*. 2022;(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.

2. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Bustea C. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040689>.
3. Li X., Jiao Y., Xing Y., Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatic Fibrosis/ Cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5308308. <https://doi.org/10.1155/2019/5308308>.
4. Nakahara T., Hyogo H., Yoneda M., Sumida Y., Eguchi Y., Fujii H. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2014;49(11):1477–1484. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0911-1>.
5. Trombetta M., Spiazzi G., Zoppini G., Muggeo M. Review article: Type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2 Suppl.):24–27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02590.x>.
6. Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111S:154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>.
7. Targher G., Lonardo A., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):99–114. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.173>.
8. Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600–606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.06.013>.
9. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>.
10. Masarone M., Rosato V., Aglitti A., Bucci T., Caruso R., Salvatore T. et al. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178473>.
11. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. 2008;51(10):1781–1789. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1116-7>.
12. Defronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>.
13. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
14. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
15. Younossi Z.M., Corey K.E., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(3):912–918. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.051>.
16. Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: Optimizing liver outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(Suppl. 2):44–54. <https://doi.org/10.1111/dom.14569>.
17. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А. Влияние ипраглифлозина на компоненты метаболического синдрома и неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский совет*. 2021;12(3):305–310. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.
18. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Кузина И.А. Effect of ipragliflozin on components of the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;12(3):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-305-310>.
19. Моргунов Л.Ю., Мамедгусейнов Х.С. Новые возможности коррекции сахарного диабета 2-го типа у пациентов с заболеваниями печени. *Лечащий врач*. 2021;12(2):26–32. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.004>.
20. Моргунов Л.Ю., Мамедгусейнов Х.С. New opportunities for the correction of type 2 diabetes mellitus in patients with liver diseases. *Lechaschi Vrach*. 2021;12(2):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.004>.
21. Vallon V., Thomson S.C. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317–336. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0256-y>.
22. Simes B.C., MacGregor G.G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2125–2136. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S212003>.
23. Yu A.S., Hirayama B.A., Timbol G., Liu J., Basarah E., Kepe V. et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6):C1277–1284. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>.
24. Fonseca-Correa J.I., Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:777861. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>.
25. Yanai H., Hakoshima M., Adachi H., Katsuyama H. Multi-Organ Protective Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4416. <https://doi.org/10.3390/ijms22094416>.
26. Амосова М.В., Фадеев В.В. Эмпаглифлозин – новые показания к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2017;3(3):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-38-43>.
27. Амосова М.В., Фадеев В.В. Empagliflozin – new indications for use – a turning point in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;3(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-38-43>.
28. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации*. М.; 2021. 222 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
29. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (eds.). *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical recommendations*. Moscow; 2021. 228 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
30. Komiya C., Tsuchiya K., Shiba K., Miyachi Y., Furuie S., Shimazu N. et al. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>.
31. Petit-da-Silva T.I., Souza-Mello V., Barbosa-da-Silva S. Empagliflozin mitigates NAFLD in high-fat-fed mice by alleviating insulin resistance, lipogenesis and ER stress. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;498:110539. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110539>.
32. Androutsakos T., Nasiri-Ansari N., Bakasis A.D., Kyrou I., Efsthathopoulos E., Kassi E. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3107. <https://doi.org/10.3390/ijms23063107>.
33. Hüttl M., Markova I., Miklankova D., Zapletalova I., Poruba M., Haluzik M. et al. In a Prediabetic Model, Empagliflozin Improves Hepatic Lipid Metabolism Independently of Obesity and before Onset of Hyperglycemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11513. <https://doi.org/10.3390/ijms222111513>.
34. Seko Y., Nishikawa T., Umehara A., Yamaguchi K., Moriguchi M., Yasui K. et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:835–843. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S184767>.
35. Wang D., Luo Y., Wang X., Orlicky D.J., Myakala K., Yang P., Levi M. The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin Prevents Renal and Liver Disease in Western Diet Induced Obesity Mice. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):137. <https://doi.org/10.3390/ijms19010137>.
36. Li B., Wang Y., Ye Z., Yang H., Cui X., Wang Z., Liu L. Effects of Canagliflozin on Fatty Liver Indexes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):222–235. <https://doi.org/10.18433/jpps29831>.
37. Gallo S., Calle R.A., Terra S.G., Pong A., Tarasenko L., Raji A. Effects of Ertugliflozin on Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes: A Post-Hoc Pooled Analysis of Phase 3 Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1849–1860. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00867-1>.
38. Arase Y., Shiraishi K., Anzai K., Sato H., Teramura E., Tsuruya K. et al. Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Liver Fat Mass and Body Composition in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. 2019;39(7):631–641. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00785-6>.
39. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A., Johansson L., Kvarnström M., Moris L. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923–1934. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>.
40. Kashiwagi A., Takahashi H., Ishikawa H., Yoshida S., Kazuta K., Utsuno A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTRON) study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):152–160. <https://doi.org/10.1111/dom.12403>.
41. Kashiwagi A., Sakatani T., Nakamura I., Akiyama N., Kazuta K., Ueyama E. et al. Improved cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes treated with ipragliflozin: a pooled analysis of six randomized, placebo-controlled trials. *Endocr J*. 2018;65(7):693–705. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0491>.
42. Honda Y., Imajo K., Kato T., Kessoku T., Ogawa Y., Tomono W. et al. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0146337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146337>.

39. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2017;87:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.07.002>.
40. Tabuchi H., Maegawa H., Tobe K., Nakamura I., Uno S. Effect of ipragliflozin on liver function in Japanese type 2 diabetes mellitus patients: a subgroup analysis of the STELLA-LONG TERM study (3-month interim results). *Endocr J.* 2019;66(1):31–41. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0217>.
41. Ohta A., Kato H., Ishii S., Sasaki Y., Nakamura Y., Nakagawa T. et al. Ipragliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces intrahepatic lipid content and abdominal visceral fat volume in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(14):1433–1438. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1363888>.
42. Nakamura I., Maegawa H., Tobe K., Tabuchi H., Uno S. Safety and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes in real-world clinical practice: interim results of the STELLA-LONG TERM post-marketing surveillance study. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(3):189–201. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1408792>.
43. Nishimiya N., Tajima K., Imajo K., Kameda A., Yoshida E., Togashi Y. et al. Effects of Canagliflozin on Hepatic Steatosis, Visceral Fat and Skeletal Muscle among Patients with Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2021;60(21):3391–3399. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7134-21>.
44. Pokharel A., Kc S., Thapa P., Karki N., Shrestha R., Jaishi B., Paudel M.S. The Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus.* 2021;13(7):e16687. <https://doi.org/10.7759/cureus.16687>.
45. Lai L.L., Vethakkan S.R., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S., Chan W.K. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020;65(2):623–631. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>.
46. Akuta N., Watanabe C., Kawamura Y., Arase Y., Saitoh S., Fujiyama S. et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun.* 2017;1(1):46–52. <https://doi.org/10.1002/hep4.1019>.
47. Yabiku K., Nakamoto K., Tsubakimoto M. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Glucose Metabolism, Liver Function, Ascites, and Hemodynamics in a Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1682904. <https://doi.org/10.1155/2020/1682904>.
48. Ribeiro Dos Santos L., Baer Filho R. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease with dapagliflozin in non-diabetic patients. *Metabol Open.* 2020;5:100028. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100028>.
49. Shiba K., Tsuchiya K., Komiya C., Miyachi Y., Mori K., Shimazu N. et al. Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep.* 2018;8(1):2362. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19658-7>.
50. Jojima T., Wakamatsu S., Kase M., Iijima T., Maejima Y., Shimomura K. et al. The SGLT2 Inhibitor Canagliflozin Prevents Carcinogenesis in a Mouse Model of Diabetes and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocarcinogenesis: Association with SGLT2 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5237. <https://doi.org/10.3390/ijms20205237>.
51. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123(3191):309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>.
52. Scafoglio C., Hirayama B.A., Kepe V., Liu J., Ghezzi C., Satyamurthy N. et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(30):E4111–1119. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511698112>.
53. Du D., Liu C., Qin M., Zhang X., Xi T., Yuan S. et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(2):558–580. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.09.019>.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Кульмаметова Диана Салимжановна, врач-эндокринолог, Областная больница №3; 626150, Россия, Тобольск, микрорайон 3б, д. 24; d.kulmametova@mail.ru

Федорова Алена Игоревна, врач-эндокринолог, Клиническая больница «РЖД-Медицина»; 625049, Россия, Тюмень, ул. Магнитогорская, д. 8; fai140996@mail.ru

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru

Макарова Ольга Борисовна, к.м.н., доцент, доцент курса эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.makarova@yahoo.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Diana S. Kulmametova, Endocrinologist, Regional Hospital No. 3; 24, 3b Microdistrict, Tobolsk, 626150, Russia; d.kulmametova@mail.ru

Alena I. Fedorova, Endocrinologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 8, Magnitogorskaya St., Tyumen, 625049, Russia; fai140996@mail.ru

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Resuscitation with the course Clinical and Laboratory Diagnostics of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Olga B. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the course of Endocrinology of the Department of Therapy of the Institute of Continuous Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.makarova@yahoo.com

Месалазин в индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита

М.В. Шапина, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салыма Адила, д. 2

Резюме

Введение. Лечение язвенного колита (ЯК) необходимо проводить для индукции ремиссии и в последующем для ее поддержания. С учетом хорошей переносимости, безопасности и эффективности месалазин рассматривают в качестве терапии первой линии для пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ЯК.

Цель – оценить эффективность индукции клиничко-эндоскопической ремиссии у пациентов с легкой и среднетяжелой формой ЯК на фоне терапии месалазином в течение 8 нед. в клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов от 18 до 75 лет с легкой и среднетяжелой атакой ЯК, которые получали терапию в течение 8 нед. Оценка эффективности проводилась через 2 и 8 нед. Динамика качества жизни пациентов оценивалась на основании данных опросника IBS-QOL, удовлетворенность терапией – по шкале Лайкерта.

Результаты. На фоне терапии индекс Мейо значительно снижался, составив $4,95 \pm 1,74$ против $4,08 \pm 1,58$ и $2,53 \pm 1,45$ для визитов 1, 2 и 3 соответственно ($p < 0,05$). Среднее значение уровня кальпротектина снизилось в 2,5 раза за 8 нед. терапии ($p < 0,05$). Через 8 нед. наблюдения отмечалось отсутствие эндоскопических признаков воспаления у 10 пациентов (25%), у 3 пациентов (7,5%) эндоскопическая активность соответствовала умеренной, а у оставшихся 27 обследуемых (67,5%) соответствовала минимальной. Средний балл IBS-QOL снизился с $84,25 \pm 19,67$ до $69,80 \pm 17,96$ через 8 нед. применения препарата ($p < 0,05$). Удовлетворенность лечением по шкале Лайкерта составила $4,13 \pm 0,79$ балла, что соответствует высокой степени удовлетворенности. Нежелательных явлений в течение всего периода наблюдения зарегистрировано не было.

Заключение. Анализ данных продемонстрировал эффективность индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм левостороннего и тотального ЯК при достоверном положительном влиянии на качество жизни и хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, месалазин, индукция ремиссии, клиничко-эндоскопическая ремиссия

Для цитирования: Шапина М.В. Месалазин в индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита. *Медицинский совет.* 2022;16(15):90–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-90-97>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Mesalazine in the induction of clinical and endoscopic remission of mild and moderate ulcerative colitis

Marina V. Shapina, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Treatment of ulcerative colitis (UC) is necessary to induce remission and subsequently to maintain it. Given the good tolerability, safety and efficacy of mesalazine, it is considered as a first-line therapy for patients with mild to moderate forms.

Aim of the study. To evaluate the effectiveness of induction of clinical and endoscopic remission in patients with mild and moderate UC during 8 weeks therapy with mesalazine in routine clinical practice.

Materials and methods. The study included 40 patients aged 18 to 75 years with mild to moderate attacks of UC who received therapy for 8 weeks. Efficacy was evaluated after 2 and 8 weeks. The dynamics of the quality of life of patients was assessed on the basis of the IBS-QOL questionnaire, satisfaction with therapy was assessed using the Likert scale.

Results. During therapy, the Mayo index significantly decreased, amounting to 4.95 ± 1.74 vs 4.08 ± 1.58 vs 2.53 ± 1.45 for visits 1, 2 and 3, respectively ($p < 0.05$). The mean value of the level of calprotectin decreased by 2.5 times during 8 weeks of therapy ($p < 0.05$). After 8 weeks of observation, there were no endoscopic signs of inflammation in 10 patients (25%), in 3 patients (7.5%) endoscopic activity was moderate, and in the remaining 27 subjects (67.5%) it was minimal. The mean IBS-QOL score decreased from 84.25 ± 19.67 to 69.80 ± 17.96 after 8 weeks of therapy ($p < 0.05$). Satisfaction with treatment according to the Likert scale was 4.13 ± 0.79 points, which corresponds to a high degree of satisfaction. No adverse events were recorded during the entire observation period.

Conclusion. Data analysis demonstrated the effectiveness of induction of clinical and endoscopic remission of mild to moderate forms of left-sided UC and pancolitis with a significant positive effect on the quality of life and good tolerability of the drug.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, mesalazine, remission induction, clinical and endoscopic remission

For citation: Shapina M.V. Mesalazine in the induction of clinical and endoscopic remission of mild and moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-90-97>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями его слизистой оболочки и сопровождающееся вовлечением подслизистого слоя. Заболевание характеризуется чередованием периодов ремиссий и обострений, проявляющихся частым жидким стулом с примесью крови и слизи в сочетании с императивными позывами и тенезмами. При отсутствии контроля и эффективной терапии персистирующее воспаление в кишке приводит к прогрессированию заболевания, развитию осложнений, среди которых кишечное кровотечение, токсическая дилатация и перфорация толстой кишки, а также к существенному увеличению риска малигнизации и развития колоректального рака, а это, в свою очередь, иногда ведет к необходимости экстренного хирургического лечения. ЯК и его осложнения не только значительно влияют на качество жизни пациентов и их повседневную активность, но и существенно увеличивают расходы на оказание медицинской помощи [1–4].

Актуализировать точные данные о распространенности ЯК, в том числе и в Российской Федерации, на текущий момент не представляется возможным, учитывая высокую вероятность отсутствия данных о легких формах заболевания, особенно в начальном периоде его развития. Такие пациенты чаще всего наблюдаются в неспециализированных амбулаторных учреждениях и трудно поддаются учету. Усредненные данные частоты возникновения ЯК в Северной Европе и Северной Америке составляют от 9 до 20 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность ЯК составляет от 156 до 291 случая на 100 000 жителей. В Российской Федерации в настоящее время также проводятся эпидемиологические исследования, и по предварительным данным число пациентов с ЯК составляет 12,6–28,3 на 100 000, однако данные постоянно обновляются [5].

В развитии воспаления при ЯК задействованы многочисленные механизмы тканевого и клеточного повреждения. Значимая роль в патогенезе ЯК отводится нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника и ее способности к восстановлению. Указанные изменения, наряду с дисбалансом кишечной микрофлоры, в значительной степени определяют патогенетические особенности, тяжесть воспаления и фенотип заболевания [6–12].

Основными задачами медикаментозной терапии ЯК являются индукция и поддержание бесстероидной ремиссии в течение длительного периода, что позволяет достичь снижения риска долгосрочных осложнений, улучшить качество жизни пациентов, предотвратить инвали-

дизацию за счет сокращения числа рецидивов [13–15]. К первой линии лечения ЯК относятся такие препараты, как 5-аминосалицилаты (5-АСК), тогда как кортикостероиды назначаются при отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК. Схемы лечения подбираются с учетом тяжести заболевания [16–19].

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, терапия легкой атаки (первая атака или рецидив) левостороннего или тотального ЯК требует перорального назначения препарата 5-АСК месалазина 2,4–3 г/сут, а при среднетяжелой атаке – 3–4,8 г/сут. При положительном ответе лечение в указанной дозировке продолжается до 8 нед. [16, 17, 20].

По данным многочисленных плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована высокая эффективность месалазина в дозе 1,6–4,8 г/сут в индукции ремиссии у пациентов с легкими и среднетяжелыми атаками ЯК [21, 22]. Результаты данных метаанализов подтверждают наличие дозозависимости при пероральном приеме месалазина. Его эффективность в дозе 0,8–4,0 г/сут приблизительно сопоставима с эффективностью сульфасалазина в дозе 4–6 г/сут, однако при применении последнего наблюдается существенно большее число побочных эффектов. Учитывая хорошую переносимость и значимо меньшее количество побочных эффектов, в случае длительного приема предпочтительнее назначение месалазина [22, 23]. По статистике частота рецидивов ЯК после прекращения пероральной терапии препаратами 5-АСК достигает 74% в течение года. Эффективность препаратов 5-АСК при профилактике рецидивов ЯК доказана, и в настоящее время рекомендована длительная поддерживающая терапия, по возможности более низкими дозами месалазина (1,2–2,4 г/сут).

Лекарственный препарат Месакол®, относящийся к фармакотерапевтической группе противомикробных и противовоспалительных кишечных средств с международным непатентованным наименованием «месалазин» (5-АСК), доказанно обладает местным противовоспалительным действием за счет подавления активности нейтрофильной липооксигеназы и синтеза простагландинов и лейкотриенов, тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами¹ [24]. Обладает антибактериальным действием в отношении некоторых кокков и кишечной палочки, что позволяет поддерживать относительное постоянство микробиоты кишечника, минимизируя влияние ее патогенных компонентов на развитие иммунного воспаления в кишечной стенке. Месакол® имеет

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Месакол®. Номер регистрации П N011198, дата регистрации 01.11.2008. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7a444188-cb40-437c-8dbf-fbb7ac24a7e9.

специальное pH-зависимое кишечнорастворимое покрытие оболочки, состоящее из двух видов полимерных соединений: эудрагита L-100-55 (высвобождение при pH > 5,5) и эудрагита S-100 (высвобождение при pH > 7), что обеспечивает высокую внутрикишечную концентрацию месалазина в толстой кишке (до 79%) и низкую системную абсорбцию (10%) [19, 25].

Целью выполнения наблюдательной программы являлась оценка индукции клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с легкой и среднетяжелой формой левостороннего и тотального ЯК на фоне терапии препаратом Месакол® в течение 8 нед. в рутинной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось на базе Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии имени А.Н. Рыжих Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование были включены 40 пациентов (20 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 18 до 75 лет. Диагноз левостороннего (Е2) или тотального (Е3) ЯК подтверждался инструментально и гистологически. В исследование были включены как впервые обратившиеся за медицинской помощью и имевшие острое течение подтвержденного заболевания пациенты, так и лица с хроническим течением ЯК, на момент включения атака была классифицирована как легкая или среднетяжелая. Активность заболевания оценивалась с использованием индекса Мейо.

Для диагностики и оценки состояния пациентам выполнялись все необходимые стандартные диагностические процедуры: колоноскопия, ректороманоскопия, сигмоскопия с биопсией; осмотр перианальной области; пальцевое исследование прямой кишки; проводился общий врачебный осмотр, а также необходимая лабораторная диагностика в соответствии со стандартными процедурами (общий анализ крови с оценкой показателя гематокрита и скорости оседания эритроцитов; биохимический анализ крови: С-реактивный белок, общий белок, альбумины, электролиты, а также анализ кала на фекальный кальпротектин).

Основные демографические, клинические и лабораторные характеристики приведены в *табл. 1*.

Осмотр, обследование и сбор данных в рамках наблюдательной программы осуществлялись в динамике на выполнявшихся последовательно визитах пациента. Всего в ходе исследования было запланировано 3 визита. Первичный осмотр, обследование и сбор данных выполнялись при включении пациента в наблюдательную программу после добровольного подписания информированного согласия на участие на визите 1. Визит 2 (2 нед. наблюдения) включал оценку клинического ответа на терапию. На визите 3 (8 нед. наблюдения) врачом выполнялась оценка достижения ремиссии.

В качестве конечных точек исследования использовались:

- достижение клинической и эндоскопической ремиссии;

- оценка качества жизни пациентов на фоне применения препарата Месакол®;

- контроль переносимости пациентами препарата Месакол®.

Анализ достижения клинической и эндоскопической ремиссии основывался на динамическом изменении данных пациента, полученных в ходе визитов 2 и 3, с применением индекса Мейо и данных эндоскопической оценки состояния слизистой толстой кишки, а также по динамике лабораторных результатов.

Для оценки качества жизни пациента были использованы стандартный международный опросник пациента IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life – опросник качества жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника), разработанный Институтом Вашингтона и являющийся общепринятым инструментом оценки качества жизни пациентов при функциональных патологиях кишечника.

Оценка удовлетворенности пациентов проводимым лечением препаратом Месакол® проводилась в ходе визита 3 по данным психометрической порядковой шкалы оценок, рутинно используемой при проведении опросов и анкетных исследований – шкалы Ренсиса Лайкерта, разработанной им в 1932 г. Респонденту надо было указать степень своего согласия или несогласия с заданным утверждением: «Укажите, пожалуйста, степень Вашей удовлетворенности удобством применения препарата Месакол®, обведя необходимую цифру в таблице». Для этого были заданы балльные варианты ответов в диапазоне от минимума до максимума (от «полностью не удовлетворен / не удовлетворена» – 1 балл до «полностью удовлетворен / удовлетворена» – 5 баллов).

Переносимость препарата анализировалась по наличию или отсутствию нежелательных реакций, в том числе

● **Таблица 1.** Клинические и демографические характеристики больных язвенным колитом

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients with ulcerative colitis

Показатель	Значение, n (%)
Пол (мужчины/женщины)	20 (50%) / 20 (50%)
Возраст, М ± m (лет)	44,83 ± 15,57
Характер течения: • острое; • хроническое рецидивирующее	5 (12,5%) 35 (87,5%)
Распространенность поражения: • левостороннее; • тотальное	12 (30%) 28 (70%)
Активность по шкале Мейо: Минимальная: • тотальное; • левостороннее; Умеренная: • левостороннее; • тотальное	26 (65%) 8 (66,7%) 18 (64,3%) 14 (35%) 4 (33,3%) 10 (35,7%)
Фекальный кальпротектин, М ± m (мкг/г)	390,44 ± 88,16

серьезных и непредвиденных. Контроль и оценка безопасности применения препарата выполнялись на всех проведенных визитах.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов программ STATISTICA v7.0 и SPSS Statistics v17.0. Для обработки данных использованы методы описательной статистики. Проверку выборок на нормальность проводили при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Выборки сравнивались с применением t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни и T-критерия Уилкоксона. Взаимосвязь параметров оценивалась методами корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Анализ различия частот признаков в независимых группах выполнялся с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке динамики индекса активности Мейо (табл. 2) на фоне терапии Месаколом® у пациентов как с легкой, так и со среднетяжелой атакой ЯК показатели индекса значимо снижались (рис. 1), составив $4,95 \pm 1,74$ против $4,08 \pm 1,58$ и $2,53 \pm 1,45$ для визитов 1, 2 и 3 соответственно ($p < 0,05$).

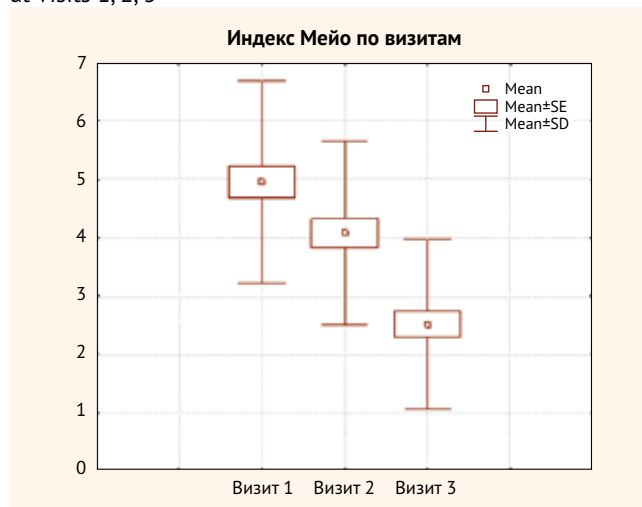
● **Таблица 2.** Индекс Мейо у пациентов с язвенным колитом

● **Table 2.** Mayo index in patients with ulcerative colitis

Признак	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2 в день больше обычной	На 3–4 в день больше обычной	На 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

● **Рисунок 1.** Динамика средних показателей индекса клинической активности по Мейо у пациентов с легкой и среднетяжелой атакой язвенного колита на визитах 1, 2, 3

● **Figure 1.** Changes in average Mayo clinical activity scores in patients with mild to moderate attacks of ulcerative colitis at Visits 1, 2, 3



Таким образом, применение препарата Месакол® при оценке в динамике приводило к достоверному снижению показателя индекса активности по шкале Мейо от визита к визиту. Достоверное улучшение состояния пациентов, подтвержденное снижением индекса активности, отмечено уже на 2-й неделе приема препарата и было существенно выражено на 8-й неделе применения Месакола®.

При анализе динамики изменений показателя активности заболевания по шкале Мейо в зависимости от распространенности поражения установлено, что исходно более высокие индексы отмечались у пациентов с левосторонним ЯК, по сравнению с тотальным ЯК: $5,25 \pm 1,60$ против $4,82 \pm 1,81$ соответственно. При оценке на последующих визитах 2 и 3 у пациентов как с левосторонним, так и с тотальным ЯК отмечалось достоверное снижение индекса Мейо (табл. 3).

Изменение активности заболевания у пациентов, принимавших Месакол®, также было подтверждено положительной лабораторной динамикой в виде снижения показателей кальпротектина, являющегося маркером локального воспаления в кишечнике. Среднее значение уровня кальпротектина на визите 1 составило $390,44 \pm 88,16$ мкг/г, при этом через 8 нед. показатели снижались в 2,5 раза, в

● **Таблица 3.** Динамика изменения индекса Мейо у пациентов с различной распространенностью поражения на визитах 1, 2, 3

● **Table 3.** Trends of changes in Mayo scores in patients with different lesion extension at Visits 1, 2, 3

Тип поражения	Визит	Среднее значение индекса Мейо	Стандартное отклонение
Е2 – левосторонний колит	1	5,25	1,60
	2	4,25	0,97
	3	2,25	0,97
Е3 – тотальный колит	1	4,82	1,81
	2	4,00	1,78
	3	2,64	1,62

Примечание. Достоверное снижение средних показателей индекса Мейо в динамике от визита к визиту в группе пациентов с Е2 ($p < 0,05$); достоверное снижение средних показателей индекса Мейо в динамике от визита к визиту в группе пациентов с Е3 ($p < 0,05$).

среднем составив $159,81 \pm 107,70$ мкг/г ($p < 0,05$), что достоверно подтверждает снижение выраженности воспаления в кишке (рис. 2).

Терапия Месаколом® в течение 8 нед. приводила к значимому снижению уровня фекального кальпротектина в обеих группах: у пациентов как с левосторонним, так и тотальным колитом – в 2,7 и 2,3 раза соответственно (табл. 4).

Анализ в динамике результатов эндоскопического исследования на визите 3 через 8 нед. наблюдения показал отсутствие эндоскопических признаков воспаления у 10 пациентов, что составило 25% от числа обследуемых. У 30 пациентов эндоскопическая активность заболевания сохранялась, при этом лишь у 3 пациентов (7,5%) она соответствовала умеренной, тогда как у оставшихся 27 обследуемых (67,5%) степень активности воспаления эндоскопически соответствовала минимальной. Полученные результаты позволяют уверенно говорить о статистически значимом снижении выраженности активного воспаления в кишечнике, подтвержденном эндоскопически, на фоне применения препарата Месакол® в течение 8 нед. (рис. 3).

При отдельном анализе пациентов с левосторонним и тотальным колитом также наблюдалось снижение активности заболевания в каждой группе. У пациентов с левосторонним колитом (всего 12 чел.) исходно на визите 1 эндоскопически активное воспаление регистрировалось у всех пациентов, из них минимальная активность была отмечена у 8 чел., что составило 66,67%, активность умеренной степени – у 4 чел. (33,33%). Через 8 нед. наблюдения воспаления умеренной степени активности у пациентов с левосторонним ЖК не зарегистрировано. Увеличилось количество пациентов, имевших минимальную активность воспаления, – до 10 чел. (83,33%), а также у двух пациентов в кишечнике отсутствовали эндоскопические признаки активности воспаления (рис. 4).

Среди пациентов с тотальным колитом (Е3) исходно на визите 1 минимальная активность выявлена у 18 чел., что составило 64,29%, активность умеренной степени – у 10 чел. (35,71%). На фоне применения препарата Месакол® достоверно значимо сократилось число пациентов с воспалением умеренной степени активности – до 3 пациентов (10,71%) против 10 (35,71%) исходно. При этом через 8 нед. от начала применения препарата Месакол® достоверно значимо возросло число пациентов, не имевших эндоскопических признаков активного воспаления: с 0 чел. на визите 1 до 8 пациентов (28,57%) на визите 3 наблюдательной программы (рис. 5).

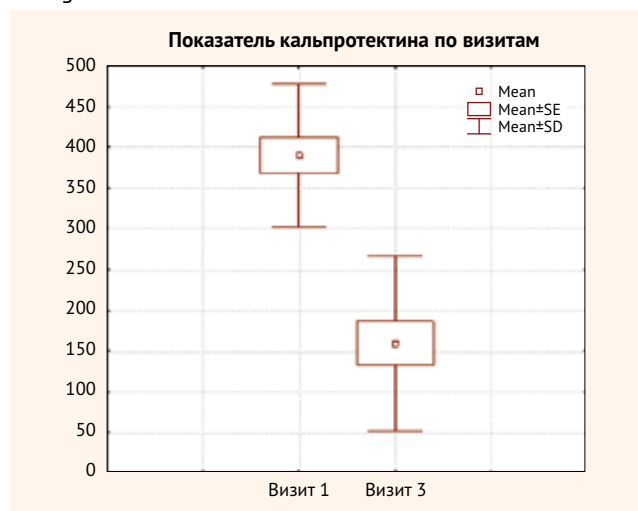
По результатам оценки удовлетворенности лечением на основании шкалы Лайкерта среднее значение в популяции составило $4,13 \pm 0,79$ балла, что соответствует высокой степени удовлетворенности (рис. 6).

Таким образом, по данным оценки пациентами на фоне применения препарата Месакол® отмечен достоверно значимый высокий уровень удобства при терапии препаратом по шкале Лайкерта.

Помимо клинко-эндоскопической оценки выраженности воспалительных изменений в кишечнике на фоне

● **Рисунок 2.** Динамика изменения уровня фекального кальпротектина при применении препарата Месакол® исходно и через 8 недель

● **Figure 2.** Trends of changes in fecal calprotectin levels while taking Mesacol® at baseline and after 8 weeks



● **Таблица 4.** Динамика изменения уровня фекального кальпротектина у пациентов с различной распространенностью поражения исходно и через 8 недель применения препарата Месакол®

● **Table 4.** Trends of changes in fecal calprotectin levels in patients with different lesion extension at baseline and after 8 weeks of Mesacol® therapy

Тип поражения	Визит	Среднее значение уровня фекального кальпротектина	Стандартное отклонение
Е2 – левосторонний колит	1	404,40	66,29
	3	150,20	71,82
Е3 – тотальный колит	1	384,09	98,79
	3	164,18	123,57

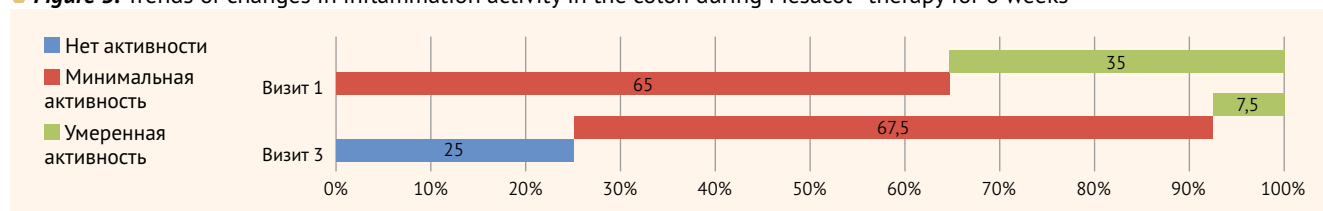
Примечание. Достигнуто достоверное снижение средних показателей уровня фекального кальпротектина в динамике – от исходных значений до показателей через 8 нед. применения Месакола® ($p < 0,05$).

применения Месакола®, оценивались изменения качества жизни пациентов. Проанализированы данные опросников по оценке качества жизни (IBS-QOL), заполняемых пациентами в ходе наблюдательной программы в период с 1-го по 3-й визит. Так, средний балл по опроснику качества жизни IBS-QOL у пациентов в начале наблюдательной программы (визит 1) составлял $84,25 \pm 19,67$ с достоверно значимым снижением до $69,80 \pm 17,96$ через 8 нед. (визит 3) применения препарата ($p < 0,05$) (рис. 7).

Также в ходе программы специалистами, наблюдавшими за участвовавшими в исследовании пациентами, проводилась регистрация нежелательных явлений и серьезных нежелательных реакций на применение препарата. Согласно полученным данным, нежелательных явлений и серьезных нежелательных реакций в течение всего периода наблюдения при применении препарата зарегистрировано не было.

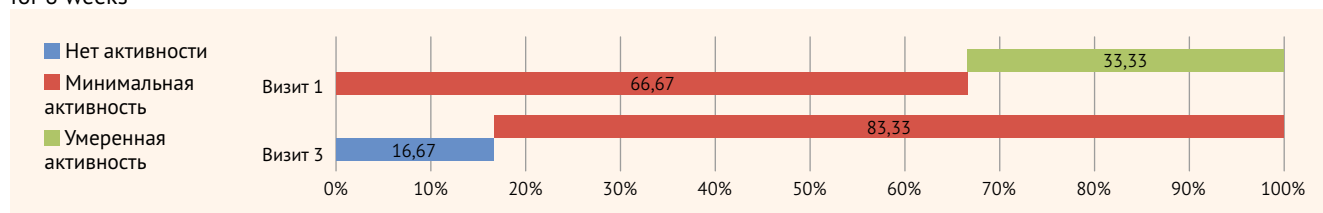
● **Рисунок 3.** Динамика изменения активности воспаления в толстой кишке на фоне применения препарата Месакол® в течение 8 недель

● **Figure 3.** Trends of changes in inflammation activity in the colon during Mesacol® therapy for 8 weeks



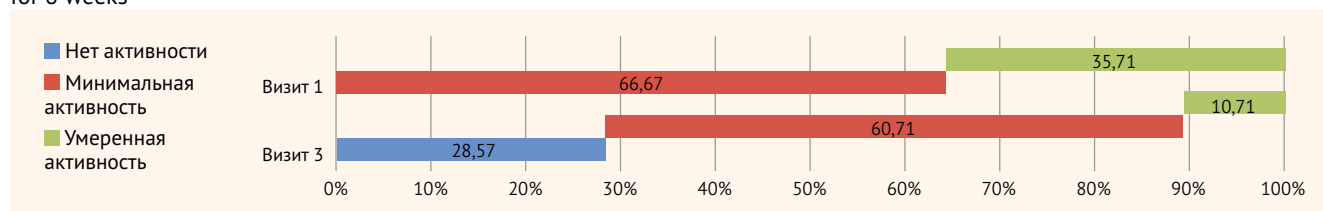
● **Рисунок 4.** Динамика изменения активности левостороннего колита (E2) по эндоскопическим критериям на фоне применения препарата Месакол® в течение 8 недель

● **Figure 4.** Trends of changes in activity of left-sided colitis (E2) according to the endoscopic criteria during Mesacol® therapy for 8 weeks



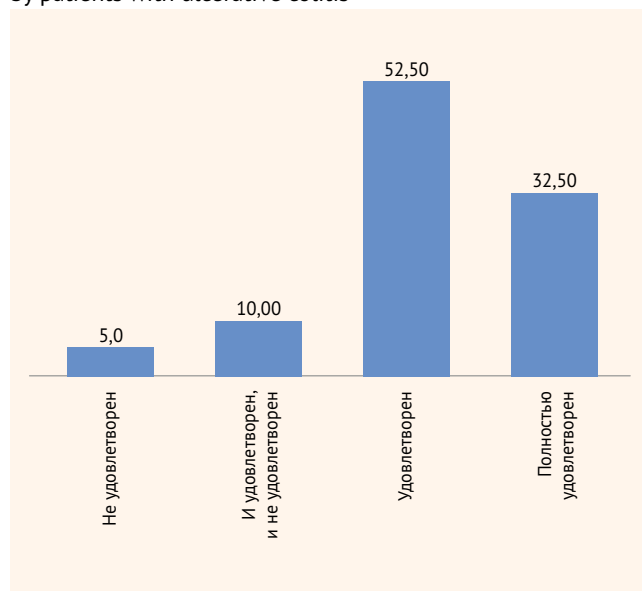
● **Рисунок 5.** Динамика изменения активности тотального колита (E3) по эндоскопическим критериям на фоне применения препарата Месакол® в течение 8 недель

● **Figure 5.** Trends of changes in activity of total colitis (E3) according to the endoscopic criteria during Mesacol® therapy for 8 weeks



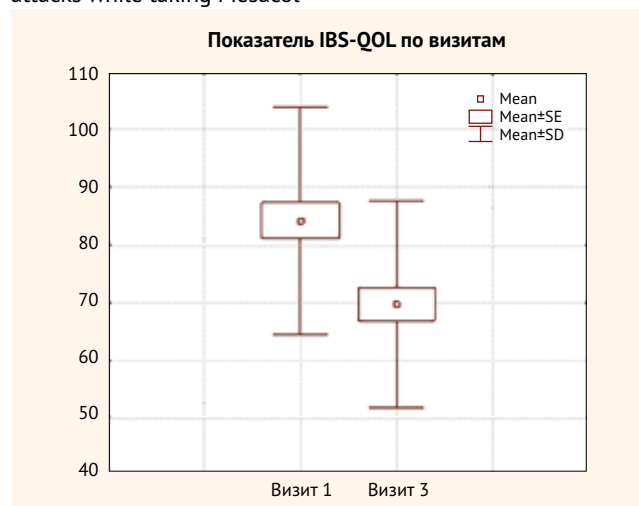
● **Рисунок 6.** Степень удовлетворенности удобством применения препарата Месакол® по оценке пациентов с язвенным колитом

● **Figure 6.** Mesacol® use satisfaction level as assessed by patients with ulcerative colitis



● **Рисунок 7.** Динамика изменения показателя общего балла по опроснику качества жизни IBS-QOL у пациентов с левосторонним и тотальным язвенным колитом с легкой и среднетяжелой атаками на фоне применения препарата Месакол®

● **Figure 7.** Trends of changes in total scores according to the IBS-QOL quality of life questionnaire in patients with left-sided and total ulcerative colitis with mild to moderately severe attacks while taking Mesacol®



Выводы

Анализ результатов проспективного постмаркетингового наблюдательного исследования терапии препаратом Месакол® в индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм левостороннего и тотального ЯК проводился на основании данных оценки клинического ответа и эндоскопической картины с учетом изменения уровня качества жизни пациентов, оценки их удовлетворенности лечением на фоне терапии препаратом Месакол® в течение 8 нед. и переносимости препарата.

Результаты проведенного исследования по оценке индекса активности Мейо позволяют сделать вывод о положительном влиянии терапии Месаколом® на клиническую картину заболевания у пациентов как с легкой, так и со среднетяжелой атакой левостороннего и тотального ЯК. Достоверное улучшение состояния пациентов, подтвержденное снижением индекса Мейо, отмечалось уже на 2-й неделе приема препарата и было значимо выражено на 8-й неделе применения Месакола®, что подтверждалось снижением показателей индекса Мейо практически в 2 раза независимо от протяженности поражения кишечника. Изменение активности заболевания у пациентов, принимавших Месакол®, также подтверждается положительной лабораторной динамикой у всех включенных в исследование категорий пациентов в виде более чем двукратного снижения показателей кальпротектина, являющегося одним из ключевых маркеров локального воспаления в кишечнике.

Применение препарата Месакол® в течение 8 нед. в ходе проведенного наблюдательного исследования позволило выявить достоверный положительный эффект в изменении эндоскопической картины. Так, у 25% пациентов от общего числа включенных в исследование лиц эндоскопические признаки воспаления отсутствовали, у остальных эндоскопическая активность заболевания

сохранялась, однако динамическая оценка, по сравнению с исходными показателями, подтверждает существенное статистически значимое снижение выраженности активной воспаления в кишечнике.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о значимом положительном эффекте применения препарата Месакол® в течение 8 нед. в плане улучшения как клинической, так и эндоскопической картины левостороннего и тотального ЯК легкой и среднетяжелой степени.

Помимо клиничко-эндоскопической оценки выраженности воспалительных изменений в кишечнике на фоне 8-недельного применения Месакола®, оценивались изменения качества жизни пациентов, а также их удовлетворенность лечением и переносимость препарата. Значимое улучшение показателей качества жизни по оценке данных опросника для пациентов IBS-QOL позволяет судить о наличии существенного эффекта по нормализации качества жизни и снижении бремени психоэмоциональной составляющей у пациентов с ЯК при применении данной группы препаратов.

Отсутствие зарегистрированных нежелательных явлений и серьезных нежелательных реакций в течение всего периода наблюдения при применении препарата также значимо при определении предпочтений в выборе оптимального препарата для пациентов из группы 5-ACK.

Таким образом, анализ данных проведенного проспективного постмаркетингового наблюдательного исследования 8-недельной терапии препаратом Месакол® продемонстрировал эффективность индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм левостороннего и тотального ЯК при достоверном положительном влиянии на качество жизни пациентов с ЯК и хорошей переносимости препарата.



Поступила / Received 25.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2022

Принята в печать / Accepted 15.08.2022

Список литературы / References

- Gisbert J.P., Chaparro M. Clinical usefulness of proteomics in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):374–384. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy158>.
- Jackson B., De Cruz P. Algorithms to facilitate shared decision-making for the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(11):1079–1100. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1530109>.
- Spiceland C.M., Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):4014–4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>.
- Shah S.C., Itzkowitz S.H. Reappraising risk factors for inflammatory bowel disease-associated neoplasia: implications for colonoscopic surveillance in IBD. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1172–1177. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa040>.
- Khalif I.L., Shapina M.V. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(4):230–233. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000370>.
- Danese S., Banerjee R., Cummings J.F., Dotan I., Kotze P.G., Leong R.W.L. et al. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach. *Intest Res*. 2018;16(4):522–528. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00073>.
- Pai R.K., Jairath V., Vande Castele N., Rieder F., Parker C.E., Lauwers G.Y. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(6):887–898. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.08.018>.
- Ashton J.J., Ennis S., Beattie R.M. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):147–158. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30017-2).
- Liu C.Y., Polk D.B. Microbiomes through the Looking Glass: What Do UC? *Cell Host Microbe*. 2018;24(4):472–474. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.09.013>.
- Terry R., Chintanaboina J., Patel D., Lippert B., Haner M., Price K. et al. Expression of WIF-1 in inflammatory bowel disease. *Histol Histopathol*. 2019;34(2):149–157. <https://doi.org/10.14670/HH-18-031>.
- Yamamoto-Furusho J.K., Fonseca-Camarillo G., Furuzawa-Carballeda J., Sarmiento-Aguilar A., Barreto-Zuñiga R., Martínez-Benitez B., Lara-Velazquez M.A. Caspase recruitment domain (CARD) family (CARD9, CARD10, CARD11, CARD14 and CARD15) are increased during active inflammation in patients with inflammatory bowel disease. *J Inflamm (Lond)*. 2018;15:13. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0189-4>.
- Lynch W.D., Hsu R. *Ulcerative Colitis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>.
- Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E., Reinisch W., Bemelman W., Bryant R.V. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
- Le Berre C., Peyrin-Biroulet L. Selecting Endpoints for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT consensus from the IOIBD. *Gastroenterology*. 2021;60(5):1452–1460.e21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.065>.

15. Mouzas I.A., Pallis A.G. Assessing quality of life in medical trials on patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2000;13(4):261–263. Available at: <http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/33>.
16. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2019;18(4):7–36. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/1541>. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I. et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019;18(4):7–36. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/view/1541>.
17. Rubin D.T., Ananthakrishnan A.N., Siegel C.A., Sauer B.G., Long M.D. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>.
18. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.
19. 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>.
20. Тарасова Д.Д., Шилова Л.Н., Королева М.В. Современные аспекты терапии язвенного колита. *Лекарственный вестник.* 2019;13(2):28–32. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1567508603-drugs-bulletin-2019-2-3400.pdf>.
21. Wang Y., Parker C.E., Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub4>.
22. Murray A., Nguyen T.M., Parker C.E., Feagan B.G., MacDonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub5>.
23. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины.* 2009;2(1):32–41. Режим доступа: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2009/Issue_1/VSKM_2009_N_1.pdf. Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Non-specific ulcerative colitis: up-to-date approaches to diagnostics and treatment. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2009;2(1):32–41. (In Russ.) Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2009/Issue_1/VSKM_2009_N_1.pdf.
24. Ситкин С.И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2002;(1):15. Sitkin S.I. Mesalazine in the treatment of inflammatory bowel disease. Pharmacokinetics and clinical efficacy. *Gastroenterology of St Petersburg.* 2002;(1):15. (In Russ.)
25. Dew M.J., Harries A.D., Evans N., Evans B.K., Rhodes J. Maintenance of remission in ulcerative colitis with 5-amino salicylic acid in high doses by mouth. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6384):23–24. <https://doi.org/10.1136/bmj.287.6384.23>.

Информация об авторе:

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адил, д. 2; shapina.mv@yandex.ru

Information about the author:

Marina V. Shapina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; shapina.mv@yandex.ru

Новые препараты (ферменты и пробиотики) в клинической практике

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

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

Резюме

В разные периоды времени ведущей патологией, определяющей фармакотерапию, становится та, изучение которой достигло нового уровня. В настоящее время такой патологией является расстройство кишечной флоры, которая влияет на трофику кишечной стенки, на функциональное расстройство и формирование боли. Вторым видом расстройств является ферментная недостаточность, которая формирует полипатологию. На эти два расстройства в первую очередь направлен поиск фармпрепаратов (их синтез) для более успешного лечения. В настоящем сообщении представлена информация о двух новых препаратах, квалифицируемых как БАД. Первый относится к группе пробиотиков (метабиотик), второй – к группе ферментов (преимущественно растительных). Документы для регистрации были представлены компанией «Витабиотикс» в 2020 г. В настоящее время они допущены к использованию. Поддерживающие материалы были представлены компанией и включают два обзора и результаты эффективности лечения разной патологии желудочно-кишечного тракта (органической и функциональной) указанными препаратами 613 больных. Показаны клинические эффекты, которые авторы связывают с нормализацией кишечной флоры и восстановлением функциональных расстройств (либо в обратной последовательности – нормализация моторики, за которой следует нормализация флоры, носителем которой является метабиотик). Второй препарат содержит набор растительных ферментов. Его эффект не уступает ферментам животного происхождения, расширяет круг нозологий использования и обладает «психологическими преимуществами». В целом результаты оцениваются как положительные, тяжелые осложнения не встречались. В качестве перспективы использования обращается внимание на лактазную недостаточность, которая встречается достаточно часто.

Ключевые слова: пробиотики, метабиотики, ферменты, дисбиоз, ферментная недостаточность

Для цитирования: Минушкин О.Н. Новые препараты (ферменты и пробиотики) в клинической практике. *Медицинский совет*. 2022;16(15):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-98-103>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New drugs (enzymes and probiotics) in clinical practice

Oleg N. Minushkin, <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>, oleg.minushkin@bk.ru

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

Abstract

In different periods of time, the leading pathology determining pharmacotherapy has become one that has reached a new level of study. At present, this pathology is intestinal flora disorder, which affects the trophicity of the intestinal wall, functional disorder and the formation of pain. The second type of disorder is enzyme insufficiency, which forms poly pathology. These two disorders are primarily targeted by the search for pharmacological agents (their synthesis) for more successful treatment. This report provides information on two new drugs that qualify as dietary supplements. The first belongs to the group of probiotics (metabiotic), the second to the group of enzymes (predominantly herbal). Documents for registration were submitted by "Vitabiotics" in 2020. They are currently approved for use. Supporting materials have been submitted by the company and include two reviews and results of the effectiveness of the treatment of different gastrointestinal pathologies (organic and functional) with the indicated drugs in 613 patients. The clinical effects shown by the authors are associated with normalisation of the intestinal flora and restoration of functional disorders (or in reverse sequence, normalisation of motility followed by normalisation of the flora carried by the metabiotic). The second drug contains a set of herbal enzymes. Its effects are as good as those of animal enzymes, it expands the range of nosologies of use and has 'psychological benefits'. Overall, the results are evaluated as positive, no severe complications have occurred. Lactase deficiency, which is quite common, is highlighted as a prospective use.

Keywords: prebiotics, metabiotics, enzymes, dysbiosis, enzyme deficiency

For citation: Minushkin O.N. New drugs (enzymes and probiotics) in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-98-103>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия на сегодняшний день является основным методом лечения больных (болезней). При этом надо признать, что такое положение было не всегда, и связано это в значительной степени с уровнем развития клинической науки в целом и фармакотерапии в частности. Следует отметить еще одну особенность: в разные периоды времени фармакотерапия опиралась на разные патогенетические компоненты заболеваний. В настоящее время такими компонентами являются разные формы расстройств пищеварения и нарушения моторного спектра желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Возможно, это связано с тем, что оба компонента патогенеза рассматриваются чаще других в связи с тем, что существует достаточно большой арсенал средств, которые могут быть использованы в коррекции нарушений. Это ферментные препараты и препараты, содержащие микробную флору. Если рассматривать ферментные препараты, то в последнем сообщении [1] определение представлено так: это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процессов переваривания пищи. Термин «фермент» был предложен в начале XVII в. голландцем Я.Б. Ван-Гельмонтом. В настоящее время показанием к использованию ферментных препаратов является практически вся органическая и функциональная патология ЖКТ, а также состояния, связанные с уменьшением продукции ферментов тонкой кишкой и поджелудочной железой. Ферменты используются в клинической практике более 100 лет, актуальность их применения сохраняется, возникает необходимость получения ферментов не только из животных, но и растительных субстратов. Клиническими показаниями их использования является не только недостаток ферментов, но и создание феномена «покоя» тех или иных органов пищеварения с тем, чтобы усилить лечебное действие терапии, проводимой по поводу той или иной патологии.

Вторым компонентом патогенеза желудочно-кишечных расстройств является нарушение микробиоты ЖКТ. Микробная флора ЖКТ представляет собой биологическое сообщество «человек – микробы ЖКТ» (включает около 10^{14} бактерий). Это сообщество рассматривается как отдельный орган (микробиом), участвующий в метаболических, иммунологических и пищеварительных процессах, влияющих не только на состояние пищеварительной системы, но и на организм в целом. Та часть микробной флоры, которая занимает ЖКТ, составляет 60% микробиома (в тонкой кишке – 10^{3-5} в 1 мл содержимого, в толстой кишке – 10^{11-12} в 1 г кала [2, 3]). В любом микробиоценозе, в т. ч. кишечном, всегда имеются постоянно обитающие бактерии – главная микрофлора (90%) и транзитная часть – добавочная (случайная) – (10%). В функциональном отношении главную нагрузку несет постоянная флора. Микробиоте кишечника принадлежат следующие функции: трофическая, регуляторная, иммунная, поддержание гомеостаза (местного и общего), синтетическая и мн. др., что определяет научный и практический интерес к проблеме [4].

Вышеуказанное является основанием к научным исследованиям и синтезу новых, более эффективных фармакологических препаратов.

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ВЕЛБИО И ВЕЛЗИМ

В 2020 г. в Российской Федерации были приняты на экспертизу 2 препарата, произведенные в Великобритании и заявленные для государственной регистрации ООО «Витабиотикс» – Велбио и Велзим.

Велбио (пробиотик, метабиотик) – микробиотическая формула (10 млрд КОЕ), содержит 7 штаммов широкого спектра действия: *Lactobacillus Acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*, кальций и инулин (табл. 1).

В производстве Велбио используется технология TriPhase и Stability Max. Эти технологии обеспечивают сохранность, жизнеспособность флоры на протяжении всего срока годности.

Живая культура была выделена из кишечника здоровых людей, устойчива в кислой среде желудка и к среде, содержащей желчные кислоты.

Ключевым требованием к выделенным штаммам были способность выживать и обеспечивать хороший рост.

■ Препарат используется взрослыми и детьми старше 12 лет.

■ Подходит веганам.

■ Принимается один раз в день с основным приемом пищи.

■ Капсулы можно принимать во время лечения антибиотиками (за 3-3,5 ч до или после приема антибиотика).

■ Инулин используется для питания энтероцитов, а кальций способствует нормализации работы кишечника.

● **Таблица 1.** Состав препарата Велбио

● **Table 1.** Composition of Velbio

Ингредиенты	Содержание
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> CUL 34	2,42 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20	2,42 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 60	2,33 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL 21	2,33 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CUL 63	0,17 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus plantarum</i> CUL 66	0,165 x 10 ⁹ КОЕ
<i>Streptococcus thermophilus</i> CUL 68	0,165 x 10 ⁹ КОЕ
Инулин	111,11 мг
Кальций	120 мг

Велзим – полиферментный препарат, содержащий 15 пищеварительных растительных ферментов (табл. 2).

Разработан и произведен в Великобритании. Позиционируется заявителем в качестве БАД к пище – источника пищеварительных ферментов. Препарат заключен в капсулу.

Учеными подобрана наиболее эффективная комбинация ферментов. Подходит вегетарианцам, людям с непереносимостью животных белков. Капсулу можно раскрывать, не нужно хранить в холодильнике.

Капсула содержит 309,4 мг вещества в виде порошка молочного цвета. Размещена в блистере по 15 штук. Принимать по 1 капсуле 2–3 раза в день сразу после еды.

● **Таблица 2.** Состав препарата Велзим (15 пищеварительных ферментов в каждой капсуле)

● **Table 2.** Composition of Velzim (15 digestive enzymes in each capsule)

Ингредиенты	Содержание	Источник
Лактаза	1500 ALU	<i>Aspergillus oryzae</i>
Глюкоамилаза	10 AGU	<i>Aspergillus niger</i>
Альфа-амилаза	100 DU	<i>Aspergillus oryzae</i>
Бромелайн	10 GDU	Ананас
Бета-глюканаза	15 BGU	<i>Aspergillus niger</i>
Протеаза	2500 HUT	<i>Aspergillus oryzae</i>
Пектиназа	15 endo-PGU	<i>Aspergillus niger</i>
Мальтаза	10 DP	<i>Aspergillus niger</i>
Альфа-галактозидаза	10 GalU	<i>Aspergillus niger</i>
Липаза	50 FIP	<i>Aspergillus niger</i>
Целлюлаза	50 CU	<i>Aspergillus niger</i>
Ксиланаза	10 XU	<i>Trichoderma longibrachiatum</i>
Инвертаза	10 SU	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Папаин	500 PU	Папайя
Гемицеллюлаза	5 HCU	<i>Aspergillus niger</i>

Противопоказания: индивидуальная непереносимость, беременность, кормление грудью.

Продолжительность лечения – 1 мес., при необходимости курс лечения можно продолжить или повторить.

Механизм действия

Капсулы Велзим (формула 15 ферментов) включают:

Протеазу – расщепляет белок. Также связывается с альфа-2-макроглобулином для поддержки иммунной функции при приеме нattoшак. Измеряется в HUT (единицы гемоглобина в тирозиновом основании).

Амилазу (карбогидразу) – расщепляет углеводы, такие как крахмал и гликоген, на более мелкие сахара. Измеряется в DU (единицы декстринизации).

■ Глюкоамилазу – расщепляет углеводы, особенно полисахариды, до единиц глюкозы. Измеряется в AGU (единицы амилоглюкозидазы).

■ Альфа-галактозидазу – расщепляет углеводы, такие как раффиноза и стахиоза. Особенно полезно с сырыми овощами и бобами. Измеряется в GalU (единицы галактозидазы).

■ Липазу – расщепляет липиды и улучшает утилизацию жира. Поддерживает функцию желчного пузыря. Измеряется в FIP (единицы липазы).

■ Лактазу – расщепляет лактозу (молочный сахар) и способствует ее оптимальному усвоению. Измеряется в ALU (единицы кислой лактазы).

■ Бета-глюканазу – расщепляет компоненты бета-D-глюкана. Бета-глюканаза помогает расщеплять бета-связи глюкозы, часто находящиеся в зерновых, таких как ячмень, овес и пшеница. Измеряется в BGU (единицы бета-глюканазы).

■ Целлюлазу – расщепляет целлюлозу и хитин. Это помогает освободить питательные вещества из фруктов и овощей. Измеряется в CU (целлюлазные единицы).

■ Мальтазу (диастазу, солодовую диастазу) – расщепляет углеводы, солодовый и зерновой сахара. Превращает мальтозу в глюкозу. Измеряется в DP° (градусы диастатической силы).

■ Ксиланазу – разновидность гемицеллюлазы. Расщепляет растворимую клетчатку. Измеряется в XU (ксиланазные единицы).

■ Инвертазу (сахаразу) – расщепляет сахарозу на простые сахара (глюкозу и фруктозу). Измеряется в SU (единицы Самнера).

■ Пектиназу – расщепляет углеводы, такие как пектин, содержащийся во многих фруктах и овощах. Измеряется в Endo-PGU.

■ Гемицеллюлазу – расщепляет углеводы. Особенно полисахариды, содержащиеся в растениях. Измеряется в HCU (единицы гемицеллюлазы).

■ Папаин – расщепляет белок и наиболее полезен для улучшения кровообращения. Измеряется в FCC PU (папаин-единицы).

■ Бромелайн – расщепляет белок и поддерживает здоровое кровообращение. Хорошо поддерживает естественные процессы восстановления организма после перенапряжения. Измеряется в GDU (единицы переваривания желатина).

На основании изложенных данных возможности использования препарата Велзим можно представить следующим образом (рисунки).

ОБЗОР ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Так как в настоящее время отечественные исследования отсутствуют, клиническую эффективность препаратов можно оценить на основании поддерживающих исследований (европейских и международных), которые были проанализированы нами и в настоящем сообщении изложены в виде заключений.

G. Ianiro et al. выполнили обзор посредством несистематического поиска доступной литературы [5]. Таким образом был составлен свод современных знаний о добавлении к терапии пищеварительных ферментов при желудочно-кишечных расстройствах. Обсуждено использование ферментов поджелудочной железы, лактазы (β-галактозидазы) и конъюгированных желчных кислот, а также изучение будущих перспектив применения пищеварительных ферментов.

Авторами подтверждено, что в настоящее время ферменты животного происхождения представляют собой установленный стандарт лечения, однако растущее изучение ферментов растительного и микробного происхождения открывает новые перспективы в развитии терапии пищеварительными ферментами.

Вывод: новые возможности замещения ферментов оцениваются также при лечении заболеваний, не связанных конкретно с дефицитом ферментов, тогда как комбинация различных ферментов может представлять собой интригующий терапевтический вариант в будущем.

- **Рисунок.** Возможности использования препарата Велзим
- **Figure.** Possibilities of using Velzim



М. Roxas в своей работе рассматривает различные формы ферментных добавок, используемых в клинической практике при нарушениях пищеварения и всасывания [6]. Ферментные добавки играют важную роль в лечении различных расстройств пищеварения, особенно в отношении экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Однако применение ферментов также может быть полезным при других состояниях, связанных с плохим пищеварением, включая непереносимость лактозы. Исторически свиные и бычьи ферменты поджелудочной железы были предпочтительной формой добавок при экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Использование липазы микробного происхождения показало себя многообещающе, исследования продемонстрировали преимущества: эффект, аналогичный ферментам поджелудочной железы, но при более низкой концентрации дозировки и с более широким диапазоном pH. Безопасность и эффективность ферментов, полученных из микробов, при лечении таких состояний, как мальабсорбция и непереносимость лактозы, являются многообещающими. Растительные ферменты, такие как бромелайн из ананаса, служат эффективными пищеварительными средствами при расщеплении белков. Синергические эффекты наблюдались при использовании комбинации ферментов животного происхождения и ферментов микробного происхождения или бромелайна.

В статье D.H. Sinn et al. отражены результаты применения *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [7].

Была изучена потенциальная полезность *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 при СРК. 40 пациентов с СРК были распределены по группам: принимающие плацебо ($n = 20$) и принимающие пробиотики ($n = 20$). Четыре недели лечения *L. acidophilus*-SDC 2012, 2013 привели к снижению абдоминальной боли или дискомфорта по сравнению с исходным уровнем ($P = 0,011$). Процент уменьшения болей в животе или дискомфорта на фоне приема пробиотиков превышал показатели плацебо более чем на 20% (23,8% и 0,2% для пробиотиков и плацебо, соответственно, $P = 0,003$). Ни в одной из групп не было случаев выбывания или нежелательных явлений во время лечения.

В статье C. Rousseaux et al. говорится о том, что боль в животе у пациентов с синдромом раздраженного кишечника объясняется висцеральной гиперчувствительностью [8]. Было обнаружено, что пероральное введение определенных штаммов *Lactobacillus* индуцирует экспрессию L-опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника и опосредует анальгезирующие функции в кишечнике, сходные с эффектами морфина. Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота кишечного тракта влияет на внутреннее восприятие боли и предлагает новые подходы к лечению абдоминальной боли и синдрома раздраженного кишечника.

S. Wildt et al. изучали клинический эффект применения *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (AB-Cap-10) у больных коллагенозным колитом (КК) [9]. Постфактум анализ продемонстрировал улучшение клинических симптомов в группе AB-Cap-10, что указывает на то, что лечение пробиотиками может потенциально повлиять на течение коллагенозного колита.

Целью исследования A. Ibarra et al. было определить эффективность и безопасность 28-дневного приема 1×10^9 или 1×10^{10} КОЕ HN019 ежедневно при идиопатических запорах [10]. В общей сложности 228 взрослых, у которых был диагностирован функциональный запор в соответствии с Римскими критериями III, были рандомизированы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Постфактум анализ из 65 участников с менее чем 3 дефекациями в неделю (Bowel Movements Final act of digestion – BMF ≤ 3 /нед) показали физиологически соответствующее увеличение еженедельного BMF в группах с высокой (+2,0) и низкой дозой (+1,7) HN019 – по RMANOVA (repeated measures analysis of variance). Группы HN019 с BMF ≤ 3 в неделю, объединенные вместе, имели более высокий BMF по сравнению с плацебо (значение $p = 0,01$). Таким образом, увеличение частоты стула может быть целью будущих вмешательств с HN019. Высокодозовый HN019 также снизил степень натуживания на 28-й день по сравнению с плацебо у пациентов с BMF ≤ 3 в неделю (значение $p = 0,02$). Зафиксировано 3 нежелательных явления, маловероятно связанных

с применением пробиотика, – 2 с низкими дозами HN019 и 1 – с плацебо наблюдались до полного выздоровления. Вывод: хотя в первичном анализе различий не было, HN019 хорошо переносится и увеличивает частоту дефекаций у взрослых с низкой частотой стула.

В работе S. Guglielmetti et al. представлена информация о том, что *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 эффективно облегчает течение СРК и одновременно уменьшает симптомы СРК с улучшением качества жизни [11]. Учитывая высокую эффективность MIMBb75 при СРК, наряду с хорошим профилем безопасности, MIMBb75 является многообещающим кандидатом для терапии СРК.

В обзоре C. Picard et al. говорится о том, что бифидобактерии способны предотвращать или облегчать течение инфекционной диареи благодаря своему влиянию на иммунную систему и повышение устойчивости слизистой к колонизации патогенами [12]. Имеются некоторые экспериментальные данные о том, что определенные бифидобактерии действительно могут защитить хозяина от канцерогенной активности кишечной флоры. Бифидобактерии могут оказывать защитное действие на кишечник с помощью различных механизмов, и представляется возможным их применение для профилактики и лечения заболеваний кишечника.

В статье P. Ducrotté et al. представлены результаты исследования: 4-недельное лечение *L. plantarum* 299v (DSM 9843) обеспечило эффективное облегчение симптомов, особенно боль в животе и вздутие живота, у пациентов с СРК, отвечающих Римским критериям III [13].

В работе A. Micka et al. говорится о том, что запор является одним из наиболее распространенных нарушений работы ЖКТ в западных странах [14]. Представленное исследование было направлено на определение влияния ферментируемого пищевого волокна Orafit VR Inulin, полученного из цикория, на частоту стула у здоровых людей с запорами. 44 здоровых добровольца с подтвержденным запором, нарушением частоты стула и консистенции приняли участие в исследовании. Употребление инулина Orafit VR Inulin значительно увеличило частоту стула по сравнению с плацебо (медиана 4,0 [IQR 2,5–4,5] по сравнению с 3,0 [IQR 2,5–4,5], 4,0 стула/нед, $p = 0,038$). Это сопровождалось размягчением по сравнению с плацебо ($p1/40,059$). Таким образом, инулин Orafit VR оказался эффективным у добровольцев с хроническим запором, и на фоне его приема было заметно значительное улучшение функции кишечника.

В статье C.H. Leenen et al. речь идет о том, что в свете эффективности применения пробиотических бактерий пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) возник интерес к профилактическому и тера-

певтическому потенциалу инулина, олигофруктозы и других метапребиотиков для пациентов или людей в группе риска ВЗК [15]. Метапребиотики представляют собой неперевариваемые пищевые олигосахариды, воздействующие на организм путем избирательной стимуляции роста, активности или других эффектов пробиотических кишечных бактерий. Метапребиотики просты в применении и в отличие от пробиотической терапии не требуют введения большого количества (живых) бактерий, поэтому их легче назначать. Исследования с использованием метапребиотиков, особенно фруктоолигосахаридов, для лечения хронического колита показало пользу на животных моделях. Исследования с использованием этих метапребиотиков по отдельности или в сочетании появляются регулярно и кажутся многообещающими. Такая диетическая терапия может привести к новым методам лечения хронических заболеваний кишечника.

В работе P. Kirchhoff et al. представлена информация о том, что, поскольку рак остается преимущественно заболеванием с нарушением баланса между пролиферацией, терминацией и апоптозом, нарушение функции Ca^{2+} -чувствительного рецептора может способствовать прогрессированию опухолевого заболевания [16]. Потеря эффекта подавления роста повышенным внеклеточным Ca^{2+} была продемонстрирована при карциноме толстой кишки и коррелирует с изменениями уровня чувствительности CaSR (calcium-sensing receptor – кальций-чувствительный рецептор). Это открывает новые пути (способы) лечения и профилактики опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем сообщении представлены 2 препарата:

1. Велбио – метабиотик, содержащий 7 штаммов бактерий, инулин, кальций, который заметно расширяет наш выбор среди препаратов этого типа.
2. Велзим (пищевая добавка), которая содержит 15 ферментов растительного и микробного происхождения. Это препарат, восполняющий наш фармакологический рынок и наши возможности в лечении расстройств пищеварения.

Обзор поддерживающих исследований, включивших результаты клинических исследований 61 пациента и 2 обзора, показывает высокую эффективность препаратов и вселяет надежду, что внедрение препаратов в отечественную практику подтвердит представленные результаты и расширит выбор врачей, практикующих указанную патологию. 

Поступила / Received 15.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.08.2022

Принята в печать / Accepted 01.09.2022

Список литературы / References

1. Пахомова И.Г. Ферментные препараты: выбор и возможности применения в гастроэнтерологической практике. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2009;(2)14–17. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2009/gastro2009_pri/gastro2009_2_pri/fermentnye-preparaty-vybor-i-vozmozhnosti-primeneniya-v-gastroenterologicheskoy-praktike. Pakhomova I.G. Enzyme preparations: choice and possibilities of application in gastroenterological practice. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*.

2009;(2)14–17. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2009/gastro2009_pri/gastro2009_2_pri/fermentnye-preparaty-vybor-i-vozmozhnosti-primeneniya-v-gastroenterologicheskoy-praktike.

2. Минущин О.Н. Дисбактериоз кишечника, современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2007;(9):59–64. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/92442>.

3. Minushkin O.N. Intestinal dysbiosis, the current state of the problem. *Consilium Medicum*. 2007;(9):59–64. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/92442>.
4. Минушкин О.Н., Топчий Т.Б. Некоторые формы нарушения микробиоценоза кишечника: диагностика, лечебные подходы. *Кремлевская медицина*. 2018;(1): 151–158. <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1069>.
Minushkin O.N., Topchiy T.B. Some forms of intestinal microbiocenosis disorders: diagnostics, therapeutic approaches. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):151–158. (In Russ.) Available at: <https://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1069>.
5. Бабин В.Н., Доморадский И.В., Дубинин А.В., Колдракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Российский химический журнал*. 1994;(6):66–78. Режим доступа: https://www.yaneuch.ru/cat_46/biohimicheskie-i-molekulyarnye-aspekty-simbioza/374898.2608875.page1.html.
Babin V.N., Domoradsky I.V., Dubinin A.V., Koldrakova O.A. Biochemical and molecular aspects of the symbiosis of man and his microflora. *Rossiyskiy Khimicheskij Zhurnal*. 1994;(6):66–78. (In Russ.) Available at: https://www.yaneuch.ru/cat_46/biohimicheskie-i-molekulyarnye-aspekty-simbioza/374898.2608875.page1.html.
6. Ianiro G., Pecere S., Giorgio V., Gasbarrini A., Cammarota G. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal diseases. *Curr Drug Metab*. 2016;17(2):187–193. <https://doi.org/10.2174/138920021702160114150137>.
7. Roxas M. The role of enzyme supplementation in digestive disorders. *Altern Med Rev*. 2008;13(4):307–314. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152478>.
8. Sinn D.H., Song J.H., Kim H.J., Lee J.H., Son H.J., Chang D.K. et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2714–2718. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0196-4>.
9. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13(1):35–37. <https://doi.org/10.1038/nm1521>.
10. Wildt S., Munck L.K., Vinter-Jensen L., Hanse B.F., Nordgaard-Lassen I., Christensen S. et al. Probiotic treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(5):395–401. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000218763.99334.49>.
11. Ibarra A., Latreille-Barbier M., Donazzolo Y., Pelletier X., Ouwehand A.C. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes*. 2018;9(3):236–251. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1412908>.
12. Guglielmetti S., Mora D., Gschwendner M., Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1123–1132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x>.
13. Picard C., Fioramonti J., Francois A., Robinson T., Neant F., Matuchansky C. Review article: bifidobacteria as probiotic agents – physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(6):495–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02615.x>.
14. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4012–4018. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012>.
15. Micka A., Siepelmeyer A., Holz A., Theis S., Schön C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(1):82–89. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1212819>.
16. Leenen C.H., Dieleman L.A. Inulin and Oligofructose in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *J Nutr*. 2007;137(11 Suppl):2572S–2575S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2572S>.
17. Kirchhoff P., Geibel J.P. Role of calcium and other trace elements in the gastrointestinal physiology. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3229–3236. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i20.3229>.

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru

Information about the author:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; oleg.minushkin@bk.ru

Эффективность и безопасность терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона. Реальная клиническая практика

О.В. Князев^{1,2✉}, oleg7@bk.ru, А.В. Каграманова^{1,3}, А.А. Лишинская¹, И.А. Ли¹, Е.А. Сабельникова^{1,4}, А.Н. Демченко¹, Б.А. Нанаева², Е.Ю. Жулина^{1,3}, Н.В. Камзаракова¹, М.В. Чеботарева^{1,3}, Н.А. Фадеева^{1,3}, К.А. Никольская^{1,3}

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адия, д. 2

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

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

Резюме

Введение. Результаты регистрационных клинических исследований (КИ) и реальная клиническая практика не всегда коррелируют. Задача практических врачей найти оптимальные подходы к терапии болезни Крона, исходя из анализа КИ и данных реальной практики.

Цель. Сделать ретроспективную оценку эффективности и переносимости терапии УСТ у пациентов с БК средней и тяжелой степени в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Для оценки эффективности и безопасности УСТ включили в исследование 88 пациентов с БК. Среди пациентов мужчин – 48,9%, женщин – 51,1%, средний возраст составил 36,4 ± 4,8 года, длительность заболевания – 7,8 ± 2,1 года. 67,1% пациентов со средней степенью тяжести БК в форме илеоколита (82,9%), имеющих стенозирующую (26,1%) и пенетрирующую формы заболевания (50,0%). 95,4% пациентов – предшествующую иммуносупрессивную терапию.

Результаты. После индукционного введения УСТ клинический ответ и клиническая ремиссия в течение 8 нед. зафиксированы у 86 (97,7%) больных БК. Через 26 нед. клиническая ремиссия достигнута у 58 (65,9%), клинический ответ сохранялся у 28 (31,8%) пациентов с БК и у всех пациентов, ответивших на терапию УСТ. ИАБК снизился с 445,8 ± 50,4 до 134,6 ± 21,4 балла. Клинически значимое эндоскопическое улучшение – у 25 (40,3%) из 62 пациентов, эндоскопический ответ – у 14 (22,6%) пациентов, эндоскопическая ремиссия – у 18 (29,0%). Через 26 нед. ИЭАБК снизился с 7,8 ± 1,8 до 2,9 ± 1,2 баллов, через 52 нед. – с 445,8 ± 50,4 до 141,6 ± 28,2. Бесстероидная ремиссия у больных БК составила 68,2%. «Выживаемость» терапии УСТ составила 97,7 % через 1 год, 95,5% – через 2 года.

Выводы. Наблюдение продемонстрировало высокую эффективность препарата в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами БК, резистентными к базисным и генно-инженерным биологическим препаратам.

Ключевые слова: болезнь Крона, биологическая терапия, воспалительные заболевания кишечника, реальная клиническая практика, устекинумаб

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., Ли И.А., Сабельникова Е.А., Демченко А.Н., Нанаева Б.А., Фадеева Н.А., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В. Эффективность и безопасность терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона. Реальная клиническая практика. *Медицинский совет.* 2022;16(15):105–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-105-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of ustekinumab therapy in patients with Crohn's disease. Real clinical practice

Oleg V. Knyazev^{1,2✉}, oleg7@bk.ru, Anna V. Kagramanova^{1,3}, Albina A. Lischinskaya¹, Irina A. Li¹, Elena A. Sabelnikova^{1,4}, Alexandra N. Demchenko¹, Bella A. Nanaeva², Elena Yu. Zhulina^{1,3}, Natalia V. Kamzarakova¹, Margarita V. Chebotareva^{1,3}, Nina A. Fadeeva^{1,3}, Karine A. Nikolskaya^{1,3}

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

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

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The results of registrational clinical trials (CTs) and real clinical practice do not always correlate. The task of practitioners is to find optimal approaches to the therapy of Crohn's disease, based on the analysis of clinical trials and real-world data.

Aim. To make a retrospective assessment of the efficacy and tolerability of UST therapy in patients with moderate to severe CD in real clinical practice.

Materials and methods. A total of 88 patients with CD were included in the study to evaluate the efficacy and safety of UST. Among the patients, men accounted for 48.9%, women – 51.1%, the average age was 36.4 ± 4.8 years, the disease duration was 7.8 ± 2.1 years. 67.1% of patients with moderate CD in the form of ileocolitis (82.9%) had a stenosing (26.1%) and penetrating (50.0%) form of the disease. 95.4% of patients received prior immunosuppressive therapy.

Results. After inductive therapy with UST, clinical response and clinical remission within 8 weeks were recorded in 86 (97.7%) patients with CD. After 26 weeks, 58 (65.9%) patients achieved clinical remission, 28 (31.8%) patients with CD and all patients who responded to UST therapy maintained clinical response. Crohn's Disease Activity Index (CDAI) decreased from 445.8 ± 50.4 to 134.6 ± 21.4 points. Clinically significant endoscopic improvement was reported in 25 (40.3%) of 62 patients, endoscopic response in 14 (22.6%) patients, endoscopic remission in 18 (29.0%). After 26 weeks, CDAI decreased from 7.8 ± 1.8 to 2.9 ± 1.2 points, after 52 weeks it decreased from 445.8 ± 50.4 to 141.6 ± 28.2 . Steroid-free remission in CD patients accounted for 68.2%. 1-year survival of UST therapy was 97.7%, 2-year survival was 95.5%.

Conclusions. The observation demonstrated the high efficacy of the drug in induction and maintenance therapy in the cohort of patients with severe to moderate CD resistant to disease-modifying and genetically engineered biological drugs.

Keywords: Crohn's disease, biological therapy, inflammatory bowel disease, real clinical practice, ustecinumab

For citation: Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Lischinskaya A.A., Li I.A., Sabelnikova E.A., Demchenko A.N., Nanaeva B.A., Zhulina E.Yu., Kamzarakova N.V., Chebotareva M.V., Fadeeva N.A., Nikolskaya K.A. Efficacy and safety of ustecinumab therapy in patients with Crohn's disease. Real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):105–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-105-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

Болезнь Крона (БК) является прогрессирующим заболеванием, требующим регулярного контроля воспалительной активности и междисциплинарного подхода с привлечением врачей многих специальностей (гастроэнтерологов, колопроктологов, ревматологов, пульмонологов, фтизиатров и пр.). Заболевание в настоящее время не излечивается полностью ни после медикаментозного, ни после хирургического лечения. Это обстоятельство требует глубоких знаний дифференциальной диагностики, тщательного подхода к выбору терапии, а также мониторингу эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Признание того, что хроническое и «нелеченое» воспаление (даже если оно протекает бессимптомно) в итоге приводит к неблагоприятным исходам заболевания, изменило подходы к терапии и мониторингу заболевания: в настоящее время признается, что раннее вмешательство и тщательный мониторинг могут предотвратить осложнения БК [2].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повлияло на длительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений БК. Внедрение их в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормоноза-

висимость БК, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств, а также повысить качество жизни больных [3].

Всем пациентам с БК необходимо определять программную терапию на основании наличия предикторов агрессивного течения БК, протяженности и локализации воспаления в ЖКТ, тяжести текущей атаки, активности воспалительного процесса, наличия внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктура, абсцесс, инфильтрат), длительности анамнеза, эффективности и безопасности ранее проводившейся иммуносупрессивной терапии, а также риска развития осложнений БК.

В настоящее время цели терапии соответствуют стратегии «лечение до достижения цели» («Treat to target») [4], включающей индукцию ремиссии и ее поддержание без ГКС, заживление слизистой оболочки кишки, профилактику осложнений, предупреждение операции. Дополнительными критериями эффективности проводимой терапии БК является трансмуральное заживление стенки кишки, гистологическая и иммунобиологическая ремиссия [4]. Актуальным вопросом терапии БК также является своевременное назначение хирургического лечения при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений.

Существует потребность в разработке новых видов лекарственных препаратов для лечения больных БК, которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных побочных эффектов и иметь наименьшее число побочных эффектов [5].

В 2019 г. в России для препарата устекинумаб зарегистрировано новое показание – БК среднетяжелой и тяжелой степени. Препарат устекинумаб (УСТ) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой специфичностью к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R- β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток.

Наличие актуальных клинических рекомендаций и зарубежных «гайдлайнов» во многом могут обосновать правильность выбора терапии, но не всегда могут полностью объяснить все возникшие вопросы, возникающие в процессе лечения больных ВЗК. Позиции доказательной медицины основываются на данных клинических исследований, имеющих достаточно репрезентативную выборку и проведенных с учетом всех требований GCP [6].

Однако клинические исследования, даже выполненные по самым высоким стандартам, далеко не всегда коррелируют с реальностью клинической практики. Дело в том, что пациент, участвующий в клиническом исследовании, во многом может рассматриваться как некий «идеальный» пациент, соответствующий достаточно внушительному списку критериев включения и, соответственно, благополучно избежавший не менее обширного списка исключений. Не случайно подбор необходимой когорты пациентов порой затягивается на годы, даже с учетом статуса международных мультицентровых исследований.

В полной мере данное утверждение касается и такого перспективного в терапии БК препарата, как устекинумаб. Однако в данном случае следует сделать акцент на то, что исследования устекинумаба охватывают значительно разнообразные группы больных. В обзоре F. D'Amico et al [7], предоставлен анализ исследований, проведенных с целью оценки эффективности применения различных дозировок и путей введения устекинумаба у различных категорий пациентов с болезнью Крона. В частности, рассмотрены как различные возрастные группы, так и подкожный и внутривенный пути введения, а также 4-, 8- и 12-недельный режимы введения. Отдельно рассмотрены возможности применения устекинумаба у беременных [8], педиатрических пациентов [9], у лиц, перенесших хирургическое вмешательство по поводу болезни Крона [10–12], а также лиц, имеющих внекишечные проявления заболевания [13]. В качестве критериев эффективности выступали как клинические проявления, так и эндоскопические и лабораторные показатели. Задачей обзора является анализ данных с целью подбора оптимального режима и дозы препарата у пациентов с БК средней и тяжелой формой течения, как принимавших ранее препараты биологической терапии, так и не принимавших их.

Важное значение имеет и переносимость терапии. В данном аспекте устекинумаб продемонстрировал преимущества перед другими биологическими препаратами. Устекинумаб представляет собой препарат, имеющий достаточно быстрый механизм действия, низкую иммуно-

генность и высокий профиль безопасности, что позволяет применять его в случае клинической активности заболевания для обеспечения быстрого терапевтического эффекта, а также в группах высокого риска, таких как лица пожилого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями [14].

При сравнении эффективности устекинумаба с другими препаратами биологической терапии была продемонстрирована его большая эффективность. В частности, T. Townsend et al. [11] продемонстрировали, что устекинумаб в сравнении с ведализумабом обеспечивает более высокую долю ремиссии без приема стероидов у пациентов, рефрактерных к терапии ингибиторов ФНО- α .

Сопоставимый терапевтический эффект и профиль безопасности были продемонстрированы при сравнении устекинумаба и адалимумаба у пациентов, ранее не получавших терапию биологическими препаратами [11]. Наличие столь широкой доказательной базы с учетом всех вышеперечисленных групп пациентов, безусловно, служит важным подспорьем клиницисту, однако даже оно не может в полной мере ответить на все вопросы реальной практики гастроэнтеролога. Даже проведя очень большое количество клинических исследований, на что ни один из производителей не пойдет ни по экономическим, ни по временным параметрам, нет возможности предусмотреть все нюансы, возникающие при встрече с реальными пациентами, каждый из которых имеет уникальную историю течения заболевания, ответ на ранее проводимую терапию, коморбидность и массу других факторов, предусмотреть и учесть которые не представляется возможным в ходе проведения исследований.

Задачей данной статьи является попытка сопоставления данных клинических исследований с реальными случаями, встречающимися в практике гастроэнтеролога.

Настоящая работа представляет собой опыт применения препарата в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы» у больных с тяжелой и среднетяжелой БК.

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная оценка эффективности и переносимости терапии УСТ у пациентов с БК средней и тяжелой степени в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является проспективным открытым. Для оценки эффективности и безопасности УСТ мы включили в исследование пациентов с БК, получавших лечение УСТ в отделении лечения ВЗК Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова ДЗМ не менее 6 мес. от начала терапии. Сбор соответствующих данных осуществляли с января 2020 по июль 2022 г.

Диагноз «БК» устанавливали на основании клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических методов исследования. Исключали активный и латентный туберкулез.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с БК (n = 88)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with CB (n = 88)

Показатели	Значение
Пол (м/ж), n (%)	43 (48,9) / 45 (51,1)
Возраст, годы (M ± m)*	36,4 ± 4,8
Возраст на момент постановки диагноза, (M ± m)*	24,3 ± 8,6
Длительность заболевания, (M ± m)*	7,8 ± 2,1
Статус курильщика, n (%)	
Некурящие пациенты	55 (62,5)
Активные курильщики	14 (15,9)
Курильщики в прошлом	19 (21,6)
Оценка по индексу активности болезни Крона (ИАБК) на момент начала лечения, n (%)	0 (0,0)
150–300 баллов	
301–450 баллов	59 (67,1)
>450 баллов	29 (32,9)
Протяженность поражения, n (%)	10 (11,4)
Подвздошная кишка (L ₁)	
Толстая кишка (L ₂)	3 (3,4)
Илеоколит (L ₃)	73 (82,9)
Верхние отделы ЖКТ (L ₄)	2 (2,3)
Форма БК	
Люминальная (B ₁)	21 (23,9)
Стенозирующая без явлений кишечной непроходимости (B ₂)	23 (26,1)
Пенетрирующая (B ₃)	44 (50,0)
Наличие перианальных поражений, n (%)	
Наличие перианальных осложнений в анамнезе (ремиссия)	17 (19,3)
Перианальное поражение в стадии обострения	4 (4,5)
Предыдущие оперативные вмешательства	
Резекции	15 (17,0)
Перианальные вмешательства	3 (3,4)
Комбинированные вмешательства	2 (2,3)
Внекишечные проявления, n (%)	48 (52,3)
Всего	
Скелетно-мышечные поражения	32 (36,4)
Поражение кожи и слизистых	14 (15,9)
Другое	2 (2,3)

*Средняя ± стандартная ошибка.

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы» 88 больных с активной болезнью Крона получили препарат УСТ, которые наблюдались в отделении в период с января 2020 по июль 2022 г.

Были проанализированы следующие характеристики пациентов: пол, возраст пациента, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания, тяжесть и протяженность БК, наличие кишечных осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений на момент начала терапии УСТ, наличие перианальных поражений и хирургических вмешательств (табл. 1), предшествующее лечение: терапия препаратами 5-АСК, иммуносупрессорами (ИС), глюкокортикостероидами (ГКС), биологическими препаратами, также их количество в анамнезе (табл. 2).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез БК (более 5 лет) – 78,4%, 67,1% пациентов имели среднетяжелое и 32,9% – тяжелое

● **Таблица 2.** Характеристика терапии у пациентов с БК (n = 88) до включения в исследование

● **Table 2.** Characteristics of therapy in patients with CD (n = 88) prior to study enrolment

Показатели	Значение
5-АСК, n (%)	36 (40,9)
Иммуномодуляторы, n (%)	79 (89,8)
Кортикостероиды, n (%)	84 (95,4)
Стероидозависимость, n (%)	15 (17,0)
Стероидорезистентность, n (%)	4 (4,5)
Бионаивные, n (%)	11 (12,5)
ГИБП, n (%), в т. ч. Инфликсимаб Адалимуаб Цертолизумаба пэгол Ведолизумаб	77 (87,5) 48 (54,5) 27 (30,7) 14 (15,9) 8 (9,1)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%)	
1	29 (32,9)
2	33 (37,5)
≥3	15 (17,1)
Применение в качестве противорецидивной терапии послеоперационной БК	20 (22,7)
Средняя продолжительность предшествующего лечения ГИБП (нед.)	62,4 (12–128)
Причина отмены предшествующей терапии ГИБП	
Первичная неэффективность	12 (13,6)
Вторичная неэффективность (потеря ответа)	61 (69,3)
Нежелательные явления	4 (4,5)

течение заболевания, у 82,9% заболевание носило форму илеоколита, у 48 (52,3%) пациентов имелись внекишечные проявления.

У подавляющего большинства пациентов показанием для назначения УСТ служили вторичная неэффективность или потеря ответа к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) – у 77 (87,5%) пациентов, 11 (12,5%) пациентов – бионаивные.

До начала исследования подавляющее большинство больных получали иммуносупрессоры (89,8%) и глюкокортикостероиды (95,4%), а также часть пациентов получали месалазины с высвобождением в дистальных отделах тонкой кишки с этилцеллюлозным покрытием (40,9%). В анамнезе ГИБП получали 77 (100%) пациентов. Три и более препаратов (анти-ФНО- α , антиинтегрин) получали 15 (17,1%) пациентов, два препарата – 33 (37,5%) пациента, у 29 (32,9%) пациентов УСТ был препаратом 2-й линии. У 11 (12,5%) пациентов не было предше-

щей терапией ГИБП, т. е. пациенты были бионаивные. В качестве предшествующей терапии чаще назначался инфликсимаб (ИФЛ) и адалимумаб (АДА), 48 (54,5%) и 27 (30,7%) пациентов получали эти препараты. Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и ведолизумаб (ВДМБ) использовали у 14 (15,9%) пациентов и у 8 (9,1%) пациентов с БК соответственно.

Эффективность оценивали по ответу на терапию в течение 1-й нед., поддержанию клинического ответа (8, 16, 26 и 52-я нед.), динамике эндоскопических показателей к 12-й и 52-й нед. терапии, длительному поддержанию ремиссии, заживлению свищей, по ответу на лечение в зависимости от сопутствующей и предшествующей терапии, бесстероидной ремиссии. Полный ответ на терапию включал исчезновение клинических симптомов заболевания, снижение индекса активности БК (ИАБК) менее 150 баллов и лабораторных показателей воспалительного процесса (СОЭ, СРБ). Частичный

● **Таблица 3.** Схема вычисления индекса активности болезни Крона (ИАБК) (по Бесту)

● **Table 3.** Pattern of calculation of Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (according to Best)

Критерии	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за 7 дней	X 2	=
Боли в животе: 0 – отсутствуют 1 – слабые 3 – сильные	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x 5	=
Общее самочувствие: 0 – хорошее 1 – относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – невыносимое	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x 7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) • артрит или артралгия • ирит или увеит • узловатая эритема • гангренозная пиодермия • афтозный стоматит • анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) • другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x 20	=
Лихорадка $\geq 37,5$ °C	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	X 20	=
Применение симптоматических антидиарейных препаратов		x 30	=
Резистентность мышечной стенки живота (или пальпируемый инфильтрат): 0 – отсутствует 1 – сомнительная 2 – отчетливая	Оценка производится однократно в момент осмотра	x 10	=
Гематокрит: 47 минус показатель больного (для мужчин) 42 минус показатель больного (для женщин)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	x 6	=
Масса тела в кг	«1» минус масса тела, кг/нормальная масса тела, кг (избыточная масса тела вычитается, недостаточная – прибавляется)	x 100	=
Итого			Общее число баллов

<150 баллов – неактивная болезнь Крона (клиническая ремиссия), 150–300 баллов – легкая атака, 301–450 баллов – среднетяжелая атака, >450 – тяжелая атака.

ответ характеризовался существенным уменьшением клинических симптомов и лабораторных показателей воспаления, снижением ИАБК не менее 100 баллов от исходного (табл. 3).

Эндоскопический ответ оценивался по простому индексу эндоскопической активности БК (ИЭАБК/SES-CD), который основан на оценке выраженности 4 эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 илео-толстокишечных сегментах (табл. 4) [15]. Подсчитывается сумма баллов в каждом из 5 обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечно-ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка) и окончательный расчет производится по формуле: SES-CD = сумма всех баллов $\times 1,4$ $\times$ (количество пораженных участков).

Степень тяжести БК оценивали по критериям российской группы по изучению ВЗК [16].

У пациентов, ранее получавших терапию ГИБП (ИФЛ, АДА, ЦЗП, ВЕДБ), прекращение терапии связывали с тремя причинами:

Первичная неэффективность – отсутствие ответа после проведения индукционного курса.

Вторичная неэффективность – потеря ответа, наступившая после первоначального положительного эффекта, несмотря на попытки оптимизации дозы путем сокращения интервала между введениями или ее увеличения в 2 раза.

Нежелательные явления: аллергическая реакция, инфекционные осложнения или иная непереносимость на введение ГИБП.

Пациентам с болезнью Крона рекомендовано однократное, инициирующее терапию внутривенное введение препарата УСТ в дозе, рассчитанной на основании массы тела (табл. 5).

Через 8 нед. после введения инициирующей дозы препарат УСТ вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат УСТ в лекарственной форме раствор для подкожного введения.

Согласно инструкции по медицинскому применению, пациенты, которые теряют ответ на лечение при дозировании каждые 12 нед., могут воспользоваться увеличением частоты дозирования каждые 8 нед.

Критерии оценки лечения:

- быстрый клинический ответ (уменьшение или исчезновение клинических симптомов) в течение недели,
- ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и внекишечных проявлений после индукционного курса на 8-й нед. лечения) – снижение ≥ 100 баллов от исходного ИАБК,
- клиническая ремиссия, отсутствие симптомов БК (соответствует значению ИАБК <150),
- достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 52 нед. после начала терапии,
- эндоскопическая ремиссия – соответствие значению упрощенного эндоскопического индекса тяжести БК (SES-CD ≤ 3) через 26 и 52 нед. от начала терапии,
- бесстероидная ремиссия – отмена терапии ГКС без повторного назначения в течение 4 нед. у пациентов, исходно получающих ГКС,
- «выживаемость» терапии – период времени от начала лечения препаратом до его окончания по причине утраты терапевтического эффекта либо в связи с развитием непереносимости.

Исследование «Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с болезнью Крона в реальной клинической практике» было согласовано с локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

● **Таблица 5.** Иницирующая доза препарата УСТ (внутривенное введение)*

● **Table 5.** Starting dose of UST (intravenous administration)*

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата УСТ, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
<55 кг	260 мг	2
>55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
>85 кг	520 мг	4

*Рекомендованная доза (около 6 мг/кг).

● **Таблица 4.** Сокращенный индекс эндоскопической активности БК (ИЭАБК/SES-CD)

● **Table 4.** Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)

Показатель	0	1	2	3
Наличие язв	Нет	Афтоидные язвы (d 0,1–0,5 см)	Глубокие язвы (d 0,5–2 см)	Обширные крупные язвы (d > 2 см)
Протяженность поражения	Нет	<10%	10–30%	>30%
Наличие сужений	Нет	Одно, проходимо	Несколько, проходимы	Непроходимы для аппарата
Число пораженных сегментов	Нет (0)	Не менее одного пораженного сегмента (ввести число)		

Примечание. Эндоскопическая ремиссия – SES-CD ≤ 3 .
Эндоскопический ответ – снижение SES-CD на $\geq 50\%$ от исходного.
Полное заживление слизистой оболочки – отсутствие изъязвлений.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0. Анализ качественных параметров проводился по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартная ошибка среднего (Std. Error).

В качестве количественных показателей оценивали среднее и стандартное отклонение, или среднее и диапазон, или интерквартильный диапазон показателей без нормального распределения. Качественные показатели оценивались в процентах и с помощью доверительного интервала 95%. Проведены унивариантный и мультивариантный анализы предикторов ответа, при необходимости выполнялась логистическая регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический ответ

Пациентам с БК, как биоинайвным, так и имевшим предшествующую терапию ГИБП, был назначен УСТ в индукционной дозе 260–390 мг внутривенно капельно. Ранний ответ на терапию УСТ оценивался в течение 1-й нед. Быстрый клинический ответ на 3-й день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением интенсивности абдоминального болевого синдрома и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 69 (78,4%) из 88 пациентов, включенных в исследование. Скорость достижения клинического ответа коррелирует с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование UNITI-1: к концу 1-й нед. терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и улучшение общего самочувствия у пациентов, получавших УСТ, по сравнению с пациентами с БК, получавшими плацебо [17].

После индукционного введения УСТ у 36 (40,9%) пациентов в течение 1-й нед. отмечено снижение ИАБК более чем на 100 баллов (улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты стула, уменьшение интенсивности абдоминального болевого синдрома, уменьшение патологических примесей в кале), зарегистрированы нормальные или субнормальные лабораторные показатели (СОЭ, СРБ, гемоглобин, ФКП) активности воспалительного процесса.

К концу 8-й нед. терапии у 46 (52,3%) пациентов была отмечена клиническая ремиссия по ИАБК, 40 (45,4%) пациентов достигли показателей клинического ответа, у 2 (2,3%) – не выявлено положительной динамики. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию (сохраняющаяся диарея, абдоминальный болевой синдром, анемия, лейкоцитоз, сохраняющийся высокий уровень СРБ, СОЭ и прокальцитонина и ФКП) пациентам были назначена терапия ГКС, антибактериальная терапия, в последующем выполнено хирургическое вмешательство.

Таким образом, показатели клинического ответа и клинической ремиссии в течение 8 нед. зафиксированы у 86 (97,7%) больных БК, получивших внутривенный индукционный курс УСТ.

Клиническая ремиссия

Вторичная конечная точка – через 26 нед.

У 12 из 40 пациентов, достигших клинического ответа к 16-й нед. от момента введения УСТ, отмечено увеличение частоты стула, консистенция стула 6-го типа по Бристольской шкале. Следует отметить, что пациенты, у которых отмечено «ускользание» терапевтического ответа, имели перед назначением УСТ тяжелую форму БК в форме илеоколита и уже получали 2 или 3 ГИБП. 7 пациентов курили, что также является неблагоприятным фактором течения БК и ответа на терапию.

В связи с чем было принято решение о сокращении интервалов между повторными введениями УСТ с 12 до 8 нед. После введения УСТ не через 12, а через 8 нед. после первой подкожной инъекции УСТ в дозе 90 мг клиническая картина заболевания улучшилась у всех пациентов – частота стула нормализовалась, консистенция стула 4–5-го типа по Бристольской шкале.

Через 26 нед. клиническая ремиссия достигнута у 58 (65,9%), клинический ответ сохранялся у 28 (31,8%) пациентов с БК.

Через 26 нед. у всех пациентов, ответивших на терапию УСТ, ИАБК в группе снизился в среднем с $445,8 \pm 50,4$ до $134,6 \pm 21,4$ баллов.

Динамика основных лабораторных показателей представлена в *табл. 6*.

Таким образом, клинический ответ и клиническая ремиссия через 26 нед. от проведения индукционного курса УСТ сохранялись у 86 (97,7%) пациентов, как у биоинайвных, так и у получивших предшествующую терапию одним или несколькими ГИБП.

Эндоскопическая ремиссия в объединенной группе пациентов

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 26-й нед. достигли также улучшения эндоскопической картины со стороны слизистой оболочки кишки различной степени. Через 26 нед. от индукционного курса УСТ эндоскопическое исследование было проведено 62 (70,5%) пациентам.

Клинически значимое эндоскопическое улучшение (SES-CD уменьшение ≥ 3 от исходного уровня) зарегистрировано у 25 (40,3%) из 62 пациентов, которым выполнено эндоскопическое исследование. Клинически значимый эндоскопический ответ (SES-CD уменьшение $\geq 50\%$ от исходного уровня) – у 14 (22,6%) пациентов. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤ 2) и заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуто у 18 (29,0%) и у 7 (11,3%) пациентов соответственно. Через 26 нед. ИЗАБК снизился от $7,8 \pm 1,8$ исходных баллов до $2,9 \pm 1,2$ баллов (*табл. 6*).

Вторичная конечная точка – через 52 нед.

Через 52 нед. от проведения индукционного курса УСТ у 13 пациентов на фоне поддерживающей терапии – одно введение в 12 нед. – в период наблюдения с 36-й по 52-ю нед. от момента введения УСТ отмечено «ускользание» эффекта терапии – ухудшение общего

● **Таблица 6.** Динамика клинико-лабораторных показателей через 26 нед. от начала терапии устекинумабом
 ● **Table 6.** Changes in clinical and laboratory findings at 26 weeks after the start of ustekinumab therapy

№ п/п	Показатели	До начала терапии	Через 26 нед. от начала терапии	Через 52 нед. от начала терапии	p
1.	ИАБК, баллы*	445,8 ± 35,4	134,6 ± 21,4	141,6 ± 28,2	p < 0,05
2.	ИЗАБК, баллы*	7,8 ± 1,8	2,9 ± 1,2	3,3 ± 1,1	p < 0,05
3.	Гемоглобин, г/л*	100,1 ± 10,7	121,3 ± 6,9	123,5 ± 7,1	p < 0,05
4.	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л*	14,1 ± 2,4	7,4 ± 1,3	7,8 ± 1,4	p < 0,05
5.	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л*	584,4 ± 81,1	251,0 ± 38,3	288,0 ± 40,1	p < 0,05
6.	СОЭ, мм/ч*	26,7 ± 2,9	17,5 ± 2,8	18,5 ± 3,8	p < 0,05
7.	СРБ, мг/л*	39,8 ± 4,6	6,4 ± 1,8	7,9 ± 3,8	p < 0,05
8.	Сывороточное железо, мкмоль/л*	6,3 ± 1,2	13,4 ± 2,2	12,8 ± 3,2	p < 0,05
9.	Фекальный кальпротектин, мкг/гр*	1682,8 ± 244,5	555,0 ± 41,1	435,0 ± 27,3	p < 0,05

* Средняя ± стандартная ошибка.

самочувствия, увеличение частоты стула, консистенция стула 5–6-го типа по Бристольской шкале. В связи с чем было принято решение о сокращении интервалов между повторными введениями УСТ с 12 до 8 нед., а в двух случаях – до 4 нед.

У 2 (2,3%) пациентов не было ответа на оптимизацию терапии УСТ – нарастала диарея, абдоминальная боль, анемия, лейкоцитоз, уровень СРБ, в связи с чем пациентам была назначена терапия ГКС, антибактериальная терапия. Пациенты, не ответившие на терапию УСТ, имели тяжелую форму БК, оперативные вмешательства, перианальные поражения, внекишечные проявления, получили 4 ГИБП (три анти-ФНО-α и анти-интегриновый препарат).

За 52 нед. наблюдения 23 (26,1%) пациентам потребовалась оптимизация поддерживающей терапии: 21 пациенту с БК с интервалом 8 нед. и двум пациентам с интервалом 4 нед., 2 пациента (2,3%) потеряли ответ на терапию УСТ.

Через 52 нед. у пациентов, ответивших на терапию УСТ, ИАБК в группе снизился в среднем с исходных 445,8 ± 50,4 до 141,6 ± 28,2 баллов.

Таким образом, за год наблюдения у 68 (77,3%) пациентов сохранялась клиническая и клинико-эндоскопическая ремиссия БК, у 16 (18,2%) пациентов сохранялся клинический ответ (снижение ≥ 100 баллов от исходного ИАБК, но ИАБК >150 баллов), 4 (4,5%) пациента имели первичную неэффективность или вторичную потерю ответа на терапию УСТ (рис. 1).

Через 52 нед. от момента индукционного введения УСТ эндоскопическое исследование было проведено 82 (93,2%) пациентам. У большинства пациентов с улучшением эндоскопических показателей на 26-й нед. к 52-й нед. достигли дальнейшего улучшения эндоскопической картины.

Клинически значимое эндоскопическое улучшение (SES-CD уменьшение ≥ 3 от исходного уровня) на 52-й нед. зарегистрировано у 20 (24,4%) из 82 пациентов, которым выполнено эндоскопическое исследование.

Клинически значимый эндоскопический ответ (SES-CD уменьшение ≥ 50% от исходного уровня) – у 8 (9,7%) пациентов. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤ 2) и заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуто у 28 (34,1%) и у 12 (14,6%) пациентов соответственно. Через 52 нед. ИЗАБК снизился от 7,8 ± 1,8 исходных баллов до 3,3 ± 1,1 баллов.

При сравнении показателей улучшения эндоскопической картины среди больных, получающих УСТ с интервалом 12 и 8 нед., выявлены следующие закономерности. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD общая сумма баллов ≤ 2) установлена у 16 пациентов с интервалом введения УСТ 8 нед. (n = 23) и 12 – в группе пациентов 12 нед. (n = 61) (ОШ – 9,333; 95% ДИ 3,139–

● **Рисунок 1.** Клинические результаты терапии УСТ через 52 нед.

● **Figure 1.** Clinical results of ustekinumab therapy after 52 weeks



27,751; χ^2 – 18,710; $p < 0,001$). Заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуто у 7 пациентов с интервалом введения УСТ 8 нед. ($n = 23$) и у 5 в группе пациентов с интервалом введения 12 нед. ($n = 61$) (ОШ – 4,900; 95% ДИ 1,369–17,537; χ^2 – 6,746; $p < 0,05$).

Бесстероидная ремиссия

За весь период наблюдения из 88 (100%) больных БК, получавших УСТ, не ответили на терапию (первичная неэффективность и вторичная потеря ответа) 4 (4,5%) пациента. Оптимизированная терапия с интервалом 8 или 4 нед. потребовалась у 23 (26,1%) пациентов, получавших ранее анти-ФНО- α -препараты. У бионаивных пациентов оптимизация терапии не потребовалась. Все пациенты на момент инициации получали ГКС в средней терапевтической дозе 40 мг. После индукционного курса УСТ преднизолон был отменен у 62 (70,5%) пациентов, ответивших на лечение. Все пациенты в течение 12 мес. терапии достигли клинической или клинко-эндоскопической ремиссии (индекс SES-CD ≤ 3).

Повторное назначение ГКС по поводу обострения заболевания или «ускользания» ответа на УСТ потребовалось у 6 (6,8%) из 62 пациентов. Таким образом, бесстероидная ремиссия у больных БК, получающих УСТ в течение 12 мес., в реальной клинической практике составляет 68,2%.

Внекишечные проявления

Внекишечные проявления БК до начала терапии УСТ были отмечены у 48 (52,3%) из 88 пациентов. У большинства пациентов, имеющих внекишечные проявления, у 32 (36,4%) имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты, аксиальные поражения), у 14 (15,9%) пациентов имели место поражения кожи и слизистых, у двух пациентов (2,3%) – заболевание печени, аутоиммунный гепатит. На 8-й нед. терапии уменьшение симптомов суставных проявлений отмечено у 22 (68,8%) из 32 пациентов, регресс признаков поражения кожи и слизистых у 6 (42,8%) из 14 пациентов, без динамики – у 10 (20,8%) и 8 (16,7%) пациентов из 48, имевших ВКП, соответственно. Таким образом, регресс внекишечных проявлений зафиксирован у 28 (53,8%) пациентов с БК.

К 26-й нед. положительная динамика, характеризующаяся уменьшением болевого суставного синдрома и кожных проявлений, наблюдалась уже у 81,2% пациентов (39 из 48), имеющих ВКП (рис. 2).

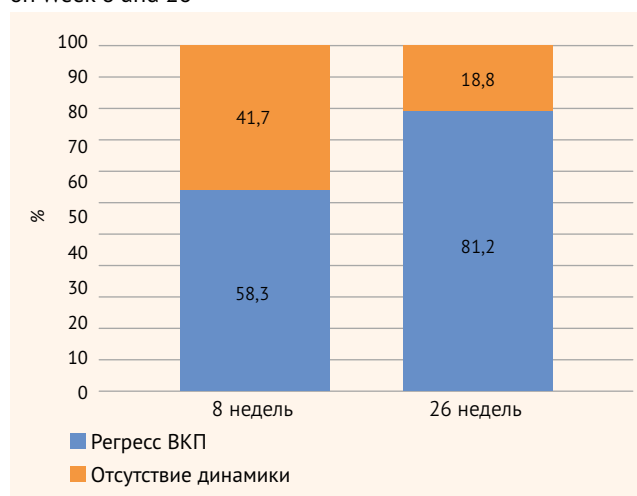
Утяжеления симптомов внекишечных проявлений любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента.

«Выживаемость» терапии УСТ у пациентов с болезнью Крона

Через 24 мес. от начала терапии УСТ из 84 (100%) пациентов, которые достигли клинической и клинко-эндоскопической ремиссии, а также клинического ответа, у 2 (2,4%) из 84 произошел рецидив заболевания, потребовавший назначения ГКС. Эти два пациента относились к группе небинаивных больных БК, не достигших

● **Рисунок 2.** Динамика внекишечных проявлений на 8-й и 26-й нед.

● **Figure 2.** Changes in extraintestinal manifestations on Week 8 and 26



клинко-эндоскопической ремиссии через 24 нед., и которым потребовалась оптимизированная терапия УСТ. Таким образом, через 2 года терапии УСТ клиническая и клинко-эндоскопическая ремиссия БК сохранялась у 84 (95,5%) пациентов из 88, включенных в аналитическую группу.

Кумулятивный эффект «выживаемости» лечения УСТ при БК составил 97,7% – через 6 мес. и сохранялся в течение года, 95,5% – через 2 года.

Основной и единственной причиной отмены УСТ у пациентов с БК явилась потеря ответа на терапию и ни в одном случае – НЯ.

Двадцать три (27,4%) пациента из 84 получают поддерживающую терапию по оптимизированной схеме более 24 мес.

На фоне длительной поддерживающей терапии УСТ ни в одном случае не было НЯ, которые потребовали отмены препарата.

Наилучшие результаты – достижение и поддержание клинко-эндоскопической, бесстероидной ремиссии, регресс внекишечных проявлений – зарегистрированы у бионаивных пациентов, что позволяет рекомендовать УСТ в качестве препарата первой линии у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение эффективности терапии ГИБП остается серьезной проблемой в клинической практике, особенно у небинаивных пациентов. В ряде исследований показано, что оптимизация биологической терапии за счет уменьшения интервалов дозирования приводит к восстановлению ответа у пациентов, получавших антагонисты ФНО- α и ведолизумаб.

Предыдущие зарубежные исследования, в которых сообщалось об эффективности устекинумаба при БК, описывали небольшую подгруппу пациентов, которым была проведена оптимизация дозы препарата. В испанском

исследовании, в которое включены 116 пациентов, получавших УСТ при рефрактерной БК, авторы сообщили об 11 пациентах, которым была проведена оптимизация терапии, и установили, что у 8 (73%) пациентов восстановился ответ на терапию [18]. В другом исследовании из 104 пациентов с БК, получавших УСТ, 17 (16,3%) пациентов потребовалась оптимизация терапии, и ответ был восстановлен у 9 из 17 (52,9%) пациентов [18]. Однако в обеих работах сообщалось только о клиническом ответе в небольшой подгруппе пациентов, получивших оптимизированную терапию УСТ, и не было предоставлено никаких данных об инструментальных и/или лабораторных методах, используемых для количественной оценки клинического ответа.

Первое исследование, в котором сообщалось о результатах эффективности терапии у пациентов, получавших устекинумаб каждые 4 нед., опубликовано в 2021 г. [19]. В исследовании показано, что уменьшение интервалов до 4 нед. было безопасным и привело к значительному улучшению как клинических, так и биологических показателей активности заболевания.

Сопоставимый терапевтический эффект, но более высокая приверженность терапии вследствие меньшей частоты НЯ и профиль безопасности были продемонстрированы при сравнении устекинумаба и адалимумаба у пациентов, ранее не получавших терапию биологическими препаратами [14].

Данные наблюдений в условиях реальной клинической практики, опубликованные в настоящее время, не позволяют провести полноценное сравнение с нашим анализом в связи с недостаточностью анализируемых

параметров эффективности индукционного и поддерживающего курса УСТ, малым количеством пациентов, а также отсутствием нежелательных явлений в нашем аналитическом исследовании [20]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют отнести устекинумаб к препарату выбора у пациентов со средней и тяжелой степенью БК как получавших, так и не получавших ранее препараты биологической терапии. Однако для достижения наилучшего результата следует применять персонализированный подход к каждому пациенту в подборе как дозировки, так и схемы введения препарата.

ВЫВОДЫ

Устекинумаб, как первый зарегистрированный для терапии БК и ЯК препарат в классе ингибиторов ИЛ12/23, представляет собой новую перспективную альтернативу в лечении БК. В целом препарат характеризовался хорошей переносимостью. Ни в одном случае не отмечено появлений нежелательных явлений, которые могли бы послужить причиной отмены препарата.

Наше клиническое наблюдение на группе больных БК, как и предшествующие многоцентровые исследования, проводимые в мире, показали высокую эффективность препарата в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами БК, в т.ч. резистентными к базисным и генно-инженерным биологическим препаратам [21–23].

Поступила / Received 15.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022
Принята в печать / Accepted 08.09.2022

Список литературы / References

- Хатков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., Михайлянц Г.С., Атрощенко А.О., Ручкина И.Н. *Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга*. М.: Вита-пресс; 2017. 120 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936&ysclid=l7sxt3mzsz917741156>.
- Khatkov I.E., Parfenov A.I., Knyazev O.V., Mikhaylants G.S., Atroschenko A.O., Ruchkina I.N. *Inflammatory bowel diseases in the practice of a therapist and surgeon*. Moscow: Vita-press; 2017. 120 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29999936&ysclid=l7sxt3mzsz917741156>.
- Torres J., Bonovas S., Doherty G., Kucharzik T., Gisbert J.P., Raine T. 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>.
- Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Доказательная гастроэнтерология*. 2014;(2):17–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/2/162305-22602015023>.
- Knyazev O.V., Churikova A.A. Anti-cytokine therapy and the quality of life in the patients presenting with inflammatory intestinal disorders. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2014;(2):17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2014/2/162305-22602015023>.
- Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D'Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A.M. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
- Yanai H., Hanauer S.B. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):685–698. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.103>.
- Bamias G., Cominelli F. Exploring the Early Phase of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2469–2480. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.023>.
- D'Amico F., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Ustekinumab in Crohn's Disease: New Data for Positioning in Treatment Algorithms. *J Crohns Colitis*. 2022;16(2 Suppl.):ii30–ii41. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac011>.
- Mahadevan U., Long M.D., Kane S.V., Roy A., Dubinsky M.C., Sands B.E. et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1131–1139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.038>.
- Rosh J.R., Turner D., Griffiths A., Cohen S.A., Jacobstein D., Adedokun O.J. et al. Ustekinumab in paediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease: pharmacokinetics, safety, and efficacy results from UNISTAR, a phase 1 study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1931–1942. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab089>.
- Tursi A., Mocci G., Picchio M., Elisei W., Maconi G. Letter: ustekinumab for the treatment of post-surgical and refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(7):859–860. <https://doi.org/10.1111/apt.16281>.
- Townsend T., Razanskaite V., Dodd S., Storey D., Michail S., Morgan J. et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1341–1352. <https://doi.org/10.1111/apt.16057>.
- Yanai H., Kagramanova A., Knyazev O., Sabino J., Haenen S., Mantzaris G.J. et al. Endoscopic Postoperative Recurrence In Crohn's Disease After Curative Ileocecal Resection With Early Prophylaxis By Anti-Tnf, Vedolizumab Or Ustekinumab: A Real-World Multicenter European Study. *J Crohns Colitis*. 2022;jjac100. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac100>.
- Narula N., Aruljothay A., Wong E.C.L., Homenauth R., Alshahrani A.A., Marshall J.K., Reinisch W. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: a post hoc analysis of the UNITI studies. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(5):581–589. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12094>.

14. Sands B.E., Irving P.M., 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: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200–2211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00688-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00688-2).
15. Daperno M., D'Haens G., Van Assche G., Baert F., Bulois P., Maunoury V. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES–CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505–512. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01878-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01878-4).
16. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (проект). *Колопроктология*. 2020;(2):8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A. et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;(2):8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
17. Khorrami S., Ginard D., Marín-Jiménez I., Chaparro M., Sierra M., Aguas M. et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662–1669. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842>.
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. Ollech J.E., Normatov I., Peleg N., Wang J., Patel S.A., Rai V. et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):104–110. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.035>.
20. Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019;18(3):119–130. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>.
Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V. Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease (review). *Koloproktologia*. 2019;18(3):119–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>.
21. 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>.
22. 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>.
23. Rutgeerts P., Gasink C., Chan D., Lang Y., Pollack P., Colombel J.F. et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1045–1058. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.035>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Князев О.В., Каграманова А.В.

Концепция и дизайн исследования – Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А., Ли И.А.

Написание текста – Князев О.В., Каграманова А.В., Сабельникова Е.А., Лищинская А.А., Ли И.А.

Сбор и обработка материала – Демченко А.Н., Нанаева Б.А., Фадеева Н.А., Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В.

Обзор литературы – Нанаева Б.А., Фадеева Н.А.

Перевод на английский язык – Каграманова А.В.

Анализ материала – Никольская К.А., Жулина Е.Ю., Камзаракова Н.В., Чеботарева М.В.

Статистическая обработка – Демченко А.Н., Чеботарева М.В., Камзаракова Н.В.

Редактирование – Князев О.В., Каграманова А.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Князев О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova

Study concept and design – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Albina A. Lischinskaya, Irina A. Li

Text development – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova, Elena A. Sabelnikova, Albina A. Lischinskaya, Irina A. Li

Collection and processing of material – Alexandra N. Demchenko, Bella A. Nanaeva, Nina A. Fadeeva, Karine A. Nikolskaya, Elena Yu. Zhulina,

Natalia V. Kamzarakova, Margarita V. Chebotareva

Literature review – Bella A. Nanaeva, Nina A. Fadeeva

Translation into English – Anna V. Kagramanova

Material analysis – Karine A. Nikolskaya, Elena Yu. Zhulina, Natalia V. Kamzarakova, Margarita V. Chebotareva

Statistical processing – Alexandra N. Demchenko, Margarita V. Chebotareva, Natalia V. Kamzarakova

Editing – Oleg V. Knyazev, Anna V. Kagramanova

Approval of the final version of the article – Oleg V. Knyazev

Информация об авторах:

Князев Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор научно-образовательного отдела, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адиля, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; SPIN-код: 3268-0360; oleg7@bk.ru

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; SPIN-код: 4086-6745; kagramanova@me.com

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; SPIN-код: 9369-9674; albina@inbox.ru

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; SPIN-код: 6336-3049; li@mknc.ru

Сабельникова Елена Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по науке, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>; SPIN-код: 4504-2018; e.sabelnikova@mknc.ru

Демченко Александра Николаевна, младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; SPIN-код: 7199-3201; alexandradem35@gmail.com

Нанаева Белла Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2; SPIN-код: 6336-3049; nanaeva1987@mail.ru

Жулина Елена Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, 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; SPIN-код: 4613-1925; e.zhulina@mknc.ru

Камзаракова Наталья Викторовна, младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; n.kamzarakova@mknc.ru

Чеботарева Маргарита Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; статистик организационно-методического отдела по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-0175-4328>; SPIN-код: 8992-6399; m.chebotareva@mknc.ru

Фадеева Нина Александровна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, 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; <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>; SPIN-код: 6047-7590; chuevana@mail.ru

Никольская Карина Аксельевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; заведующий организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-1477-888X>; SPIN-код: 3011-5504; k.nikolskaya@mknc.ru

Information about the authors:

Oleg V. Knyazev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Research and Educational Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>; oleg7@bk.ru

Anna V. Kagramanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lead Specialist of the Organizational and Methodological Department of Coloproctology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6205>; kagramanova@me.com

Albina A. Lischinskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>; lalbina@inbox.ru

Irina A. Li, Dr. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9508-7502>; li@mknc.ru

Elena A. Sabelnikova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; 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; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>; e.sabelnikova@mknc.ru

Alexandra N. Demchenko, Junior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; alexandradem35@gmail.com

Bella A. Nanaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; nanaeva1987@mail.ru

Elena Yu. Zhulina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lead Specialist of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; e.zhulina@mknc.ru

Natalia V. Kamzarakova, Junior Researcher of the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; n.kamzarakova@mknc.ru

Margarita V. Chebotareva, Junior Researcher of the Laboratory of Functional Diagnosis of Esophageal and Stomach Diseases, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Statistician of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0175-4328>; m.chebotareva@mknc.ru

Nina A. Fadeeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lead Specialist of the Organizational and Methodological Department of Coloproctology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>; chuevana@mail.ru

Karine A. Nikolskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Head of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1477-888X>; k.nikolskaya@mknc.ru

Эффективность пробиотиков в лечении синдрома раздраженного кишечника

В.В. Цуканов , <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@imprn.ru

А.В. Васютин, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander@kraslan.ru

Ю.Л. Тонких, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

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

Выполнен обзор современных данных литературы, обосновывающий высокую распространенность и социальную значимость синдрома раздраженного кишечника (СРК). В различных регионах мира распространенность СРК колеблется от 10 до 15%. Патогенез СРК является мультифакториальным процессом, включающим нарушения моторики, вялотекущее иммунное воспаление, изменение кишечной проницаемости, дисбиоз, воздействие инфекционных агентов, нарушения питания, нейрогуморальную дисрегуляцию, изменения центральной нервной системы (психологический стресс, когнитивная дисфункция) в сочетании с генетическими факторами. Сложность патогенеза обуславливает гетерогенность клинических проявлений СРК, среди которых могут наблюдаться формы с преобладанием болевого синдрома, запора, диареи, метеоризма, что, в свою очередь, затрудняет подходы к лечению этого заболевания. Сейчас признано определяющее значение фекального дисбиоза для патогенеза функциональной патологии кишечника. Систематический обзор 2019 г. продемонстрировал отчетливое снижение родов *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, увеличение семейств *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* и рода *Bacteroides* у больных СРК в сравнении со здоровыми лицами. Римские критерии IV пересмотра, рекомендации Британского общества гастроэнтерологов, Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики, Российской гастроэнтерологической ассоциации обосновывают применение пробиотиков для лечения СРК. Платцебо-контролируемые клинические исследования подтверждают действие *Bifidobacterium longum* 35624 для нормализации частоты и формы стула, купирования общей симптоматики, боли в животе, метеоризма, а также для повышения качества жизни у больных СРК. Экспертный совет, состоявшийся 18 марта 2022 г. в Москве под председательством главного внештатного специалиста гастроэнтеролога Минздрава РФ академика РАН В.Т. Ивашкина, подтвердил эффективность пробиотиков в лечении СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, патогенез, дисбиоз, лечение, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Эффективность пробиотиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2022;16(15):119–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-119-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome

Vladislav V. Tsukanov , <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@imprn.ru

Alexander V. Vasyutin, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

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

A review of current literature data was made, substantiating the high prevalence and social significance of irritable bowel syndrome (IBS). In different regions of the world, the prevalence of IBS ranges from 10% to 15%. The pathogenesis of IBS is a multifactorial process, including dysmotility, sluggish immune inflammation, changes in intestinal permeability, dysbiosis, exposure to infectious agents, malnutrition, neurohumoral dysregulation, changes in the central nervous system (psychological stress, cognitive dysfunction) in combination with genetic factors. The complexity of the pathogenesis determines the heterogeneity of the clinical manifestations of IBS, among which there may be forms with a predominance of pain, constipation, diarrhea, flatulence, which in turn complicates approaches to the treatment of this disease. The decisive importance of fecal dysbiosis for the pathogenesis of functional bowel pathology is now recognized. A 2019 systematic review showed a clear decrease in the genera *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium*, an increase in the families *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* and the genus *Bacteroides* in patients with IBS compared with healthy individuals. The Rome IV criteria, the recommendations of the British Society of Gastroenterology, the United European Gastroenterology and the European Society for Neurogastroenterology and Motility, the Russian Gastroenterological Association substantiate the use of probiotics for the treatment of IBS. Placebo-controlled clin-

ical studies confirm the action of *Bifidobacterium longum* 35624 to normalize the frequency and form of stools, relieve general symptoms, abdominal pain, bloating, and improve the quality of life in patients with IBS. The expert council, held on March 18, 2022 in Moscow, chaired by the chief gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Academician of the RAS V.T. Ivashkin, confirmed the effectiveness of probiotics for the treatment of IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, pathogenesis, dysbiosis, treatment, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L. Efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-119-126>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство, характеризующееся абдоминальной болью и дискомфортом, ассоциированными с изменением частоты и формы стула [1]. Распространенность СРК варьирует от 7% в Юго-Восточной Азии и на Среднем Востоке до 11,8–14,0% в Северной Америке, Северной Европе и Австралии и 15,0–21,0% в Южной Европе, Африке, Южной Америке [2, 3]. Проявления СРК оказывают значительное влияние на качество жизни, достигая наибольшего значения у пациентов с преобладанием диареи [4]. Высокая частота патологии, сопровождающаяся значительным снижением качества жизни, обуславливает ее чрезвычайно высокую глобальную социальную значимость [5].

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Патогенез СРК является мультифакториальным процессом, включающим нарушения моторики, вялотекущее иммунное воспаление, изменение кишечной проницаемости, дисбиоз, воздействие инфекционных агентов, нарушения питания, нейрогуморальную дисрегуляцию, изменения центральной нервной системы (психологический стресс, когнитивная дисфункция) в сочетании с генетическими факторами [6, 7]. Сложность патогенеза обуславливает гетерогенность клинических проявлений СРК, среди которых могут наблюдаться формы с преобладанием болевого синдрома, запора, диареи, метеоризма [8], что, в свою очередь, затрудняет подходы к лечению этого заболевания [9].

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ФЕКАЛЬНОГО МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Важным аспектом является доказательство изменений микробиома у больных СРК. Наиболее значимой работой в этом плане явился систематический обзор с участием Р. Моауеди, опубликованный в журнале *Gastroenterology* в 2019 г. [10]. С целью подготовки обзора авторы отобрали 24 работы. Для изучения микробиома в 11 исследованиях применялась методика секвенирования гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рНК), в 11 работах использовалась количественная полимеразная цепная реакция, в трех исследованиях применяли флуоресцентную

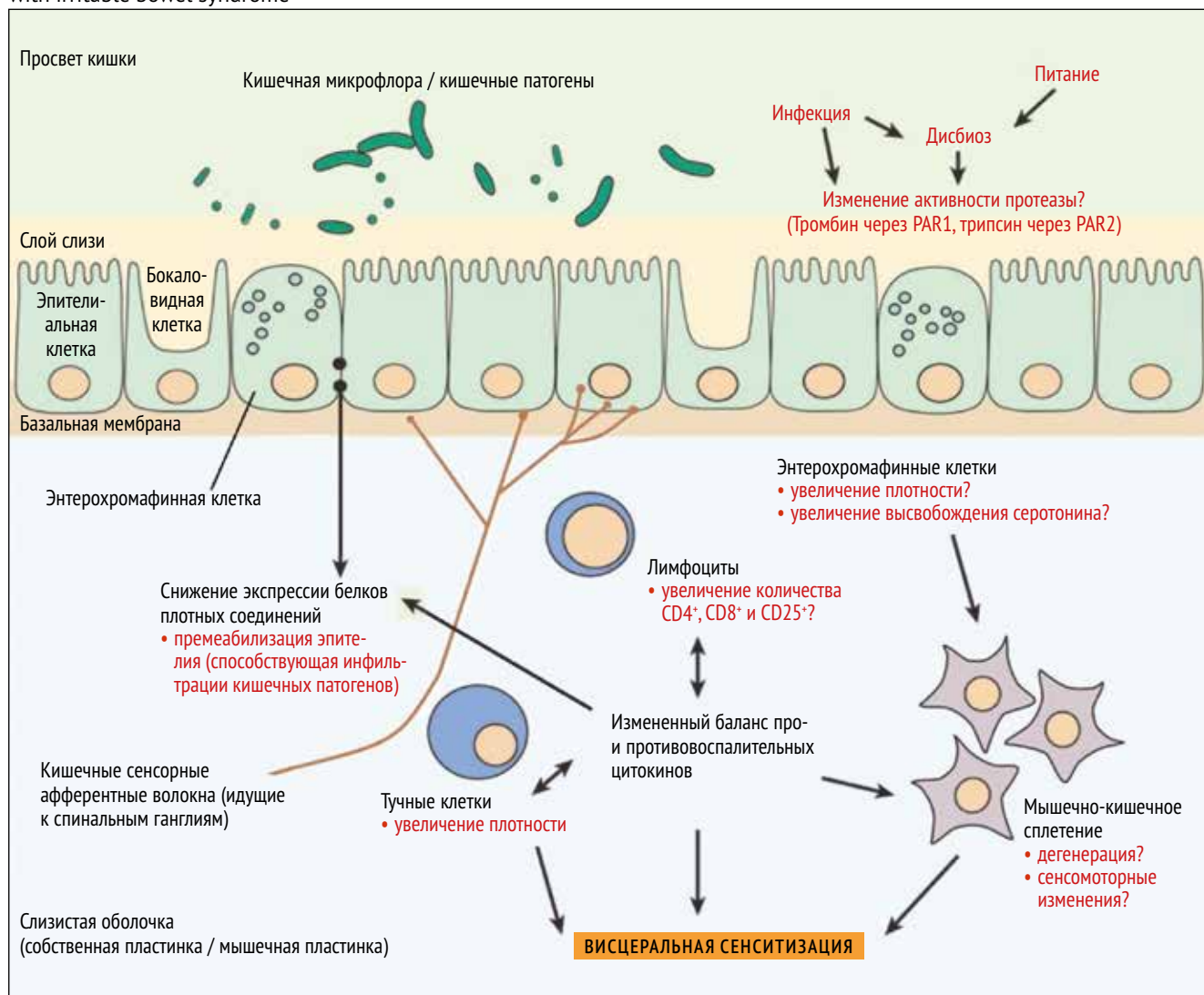
гибридизацию, в двух работах определение включало посев бактериальной культуры. Статистическая обработка продемонстрировала отчетливое снижение родов *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, увеличение семейств Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae и рода *Bacteroides* у больных СРК, в сравнении со здоровыми лицами. В другом метаанализе, опубликованном в 2019 г., авторы отобрали 23 исследования (1340 пациентов) из Северной Америки, Европы и Азии. Фекальный микробиом исследовался при помощи секвенирования гена 16S рНК. У больных СРК, в сравнении со здоровыми лицами, было снижено содержание *Lactobacillus* ($p < 0,001$) и *Bifidobacterium* ($p < 0,001$), увеличено содержание *Escherichia coli* ($p < 0,001$) и *Enterobacter* ($p = 0,001$). Не было найдено отличий в содержании *Bacteroides* ($p = 0,18$) и *Enterococcus* ($p = 0,18$) [11].

В работе финских авторов было обследовано 24 пациента с СРК и 23 здоровых человека. Фекальный микробиом определялся при помощи метода секвенирования гена 16S рНК. Математическая обработка показала достоверное отличие бактериальных популяций в изученных группах. У больных СРК было увеличено содержание родов *Coprococcus*, *Collinsella* и *Coprobacillus* [12]. Наличие фекального дисбиоза у больных СРК, в сравнении со здоровыми лицами, поддерживается Римскими критериями IV пересмотра [1], рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов (публикация в журнале *Gut* в 2021 г.) [13], новыми рекомендациями Объединенной европейской гастроэнтерологии (United European Gastroenterology) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society for Neurogastroenterology and Motility) [14], рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [15], показано в обзорных статьях авторов из США [16], Европы [17], Японии [18], Индии [8, 19] и России [20].

В настоящее время очевидно, что дисбиоз является ключевым звеном патогенеза СРК [18, 21, 22]. Он приводит к увеличению кишечной проницаемости, проникновению бактерий и их фрагментов в кровоток, что стимулирует вялотекущее иммунное воспаление в стенке кишечника [23]. У больных СРК в стенке кишечника обнаруживается увеличение количества активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты, нейтрофилы и тучные клетки [24, 25]. Принципиальное значение имеют механизмы конвергенции дисбиоза, нейроэндокринных и иммунных механизмов в патогенезе СРК [26]. Необходимо обратить внимание, что тучные клетки секретируют не только интерлейкин (IL) 6 и IL-1 β , но и гистамин, триптазу, химазу и протеазы. Как известно, гистамин и триптаза

● **Рисунок 1.** Ключевые факторы, вовлеченные в иммунную активацию, и потенциальные патофизиологические механизмы у больных синдромом раздраженного кишечника

● **Figure 1.** Key factors involved in the activation of immune response, and potential pathophysiological mechanisms in patients with irritable bowel syndrome



являются нейромедиаторами, играющими активную роль в секреторной и моторной функциях желудочно-кишечного тракта. Ряд авторов продемонстрировали зависимость функции подслизистых нейронов у пациентов с СРК от гистамина, триптазы и серотонина [27]. Было показано, что повышение активности тучных клеток коррелирует с изменением висцеральной чувствительности [28]. Ключевые факторы взаимосвязи дисбиоза и иммунной активации в патофизиологии СРК показаны на *рис. 1* [29].

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

По вопросу включения пробиотиков в схему лечения СРК существует определенная дискуссия. В 2022 г. были опубликованы рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) по лечению

пациентов с СРК с преобладанием запора или диареи, не упоминаящие о пробиотиках [30, 31]. Но противоположная точка зрения, отстаивающая целесообразность купирования дисбиоза при помощи пробиотиков, является более весомой. Ее поддерживают ведущие международные рекомендации по ведению пациентов с СРК – Римские критерии IV пересмотра [1], рекомендации Британского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению СРК [13] и опубликованный в 2022 г. гайдлайн Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики [14]. Европейские рекомендации твердо и однозначно отстаивают свою точку зрения, ссылаясь на достаточную доказательную базу в современных работах.

А. Ford et al. в 2018 г. опубликовали систематический обзор и метаанализ, в который было включено 53 рандомизированных исследования, объединявших 5545 пациентов.

Авторы отметили, что пробиотики оказывают положительный эффект на частоту глобальных симптомов СРК и абдоминальной боли [32]. А.Р. Hungin et al. в систематическом обзоре рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований отобрали 70 работ. В заключение авторы указали, что определен высокий доказательный уровень эффективности пробиотиков в уменьшении общей симптоматики, абдоминальной боли, длительности и интенсивности диареи у пациентов. В положениях консенсуса указывается, что пробиотики уменьшают метеоризм [33]. С.Д. Martoni et al. выполнили рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности двух разных пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus* DDS-1 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* UABla-12) у 330 пациентов с СРК. В итоге было показано, что оба пробиотика были достоверно более эффективны, чем плацебо для купирования общей симптоматики и абдоминальной боли [34].

Принципиально важное значение имеет точка зрения национальных ассоциаций. В 2021–2022 гг. в России были опубликованы рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и РГА по применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых [35] и рекомендации РГА по ведению пациентов с СРК [15], которые сочли доказательную базу, верифицирующую эффективность пробиотиков в лечении СРК, достаточной и безусловно рекомендовали эту группу препаратов для лечения пациентов с СРК.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время к качеству пробиотиков предъявляются высокие требования. Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) [36]. Сохранение жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности пробиотика и синбиотика также является необходимым условием для его эффективного применения. Другим немаловажным фактором, определяющим выживаемость пробиотических микроорганизмов и поступление достаточного количества КОЕ в толстую кишку, является агрессивная среда верхних отделов пищеварительного тракта: высокая кислотность, пищеварительные ферменты и соли желчных кислот [37]. Технологические характеристики штамма пробиотика должны обеспечивать доставку препарата в толстую кишку. Следует подчеркнуть, что пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например, *Bifidobacterium longum* 35624, *Lactobacillus rhamnosus* GG или *Bifidobacterium animalis* BB-12. Определенный штамм пробиотика должен обладать заявленными эффектами при лечении тех или иных заболеваний или состояний, которые подтверждены клиническими исследованиями [35]. Важно отметить, что *Bifidobacterium longum* 35624 в клинических исследованиях показал соответствие всем вышеперечисленным требованиям и доказал свою безопасность.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭФФЕКТИВНОСТИ *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* 35624 В ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В современных международных рекомендациях в качестве одного из пробиотиков присутствуют бифидобактерии, ведущими штаммами среди которых являются *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum*. Бифидобактерии являются грамположительными анаэробными бактериями, которые относятся к типу Actinobacteria. Бифидобактерии, включая *Bifidobacterium longum*, обладают антиинфекционной, противораковой, противовоспалительной активностью, участвуют в регулировании иммунитета и промотируют психологическое здоровье [38]. НСОИМ и РГА обращают особое внимание на *Bifidobacterium longum* 35624 (Симбиозис Альфлорекс) для лечения пациентов с СРК [35].

Эффективность лечения СРК при помощи *Bifidobacterium longum* 35624 хорошо документирована. Р.Д. Whorwell et al. в плацебо-контролируемом исследовании лечили 362 пациента с СРК при помощи *Bifidobacterium longum* 35624 в течение 4 нед. В результате было показано, что назначение *Bifidobacterium longum* 35624 в дозе 1×10^8 КОЕ было достоверно эффективнее плацебо для улучшения показателей общей симптоматики, абдоминальной боли, метеоризма [39]. Л. О'Махони et al. проводили лечение 77 пациентов с СРК при помощи *Lactobacillus salivarius* UCC4331 или *Bifidobacterium longum* 35624 в дозе 1×10^{10} КОЕ в течение 8 нед. в плацебо-контролируемом исследовании. Было продемонстрировано, что применение *Bifidobacterium longum* 35624 позволило получить достоверное улучшение показателей абдоминальной боли, метеоризма и оптимизировать соотношение IL-10/IL-12 у пациентов с СРК [40].

В 2022 г. французские гастроэнтерологи Ж.М. Sabaté и Ф. Iglicki опубликовали в Journal of Gastroenterology мультицентровое обсервационное исследование, выполнявшееся с 2018 по 2020 г., по изучению эффективности терапии *Bifidobacterium longum* 35624 в дозе 1×10^9 КОЕ в день в течение 30 дней у пациентов с СРК [41]. Диагностика СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV пересмотра [1]. Выраженность симптомов СРК определялась с помощью балльной системы оценки выраженности симптоматики СРК (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System – IBS-SSS). Количество баллов меньше 75 было индикатором ремиссии, баллы между 75 и 174 указывали на легкую выраженность СРК, баллы от 175 до 299 являлись индикатором средней выраженности СРК и баллы от 300 до 500 позволяли диагностировать выраженное обострение заболевания [42]. Качество жизни определялось при помощи опросника IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument) [43].

Исходная характеристика участников исследования показана в табл. 1. Следует обратить внимание, что доли лиц с тремя основными субтипами СРК – с преобладанием запора (СРК-З), диареи (СРК-Д) и смешанного (СРК-М) типа – были примерно одинаковыми. Принадлежали

● **Таблица 1.** Исходные характеристики участников исследования

● **Table 1.** Baseline characteristics of the study subjects

Характеристики	Группа СРК (n = 233)
Средний возраст, Me (C_{25} – C_{75}), лет	51,0 (37–66)
Женский пол, n (%)	166 (71,2)
Индекс массы тела, m $\pm$ SD, кг/м ²	24,5 $\pm$ 4,3
Подтипы СРК, n (%): • СРК-З; • СРК-Д; • СРК-М; • СРК-Н	71 (30,5) 89 (38,2) 61 (26,2) 12 (5,2)
Категории тяжести СРК по шкале IBS-SSS, n (%), баллы: • Ремиссия (0–74); • Легкая (75–174); • Средняя (175–299); • Выраженная (> 300)	2 (0,8) 11 (4,7) 112 (48,1) 108 (46,4)
Среднее значение качества жизни при СРК по шкале IBS-QOL (0–100 баллов), m $\pm$ SD, баллы	60,2 $\pm$ 20,5

Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника; СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора; СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи; СРК-М – синдром раздраженного кишечника смешанного типа; СРК-Н – синдром раздраженного кишечника неспецифический.

к средней и выраженной степеням клинических проявлений СРК по шкале IBS-SSS 94,5% пациентов. Суммарная оценка ответа на лечение *Bifidobacterium longum* 35624 через 30 дней продемонстрировала отчетливое улучшение показателей оценки тяжести СРК по шкале IBS-SSS и качества жизни пациентов по шкале IBS-QOL (рис. 2). У пациентов с различными субтипами СРК, включая СРК-З, СРК-Д, СРК-М, отмечались однотипные и значительные улучшения качества жизни по шкале IBS-QOL (рис. 3). В итоге лечение СРК *Bifidobacterium longum* 35624 в течение 30 дней позволило добиться очевидного терапевтического эффекта. Доля лиц с легкой симптома-

тикой СРК увеличилась через 30 дней лечения в 7,5 раза, доля лиц со средней клиникой СРК снизилась в 1,3 раза, доля лиц с выраженным проявлением СРК уменьшилась в 2,3 раза (табл. 2). По результатам исследования авторы сделали выводы, что у пациентов с СРК, диагностированным на основании Римских критериев IV пересмотра, имевших различные субтипы патологии и различный уровень выраженности симптоматики СРК, лечение при помощи *Bifidobacterium longum* 35624 в течение 30 дней позволило получить отчетливое снижение выраженности симптоматики СРК и улучшение качества жизни во всех субгруппах пациентов независимо от интенсивности проявлений патологии.

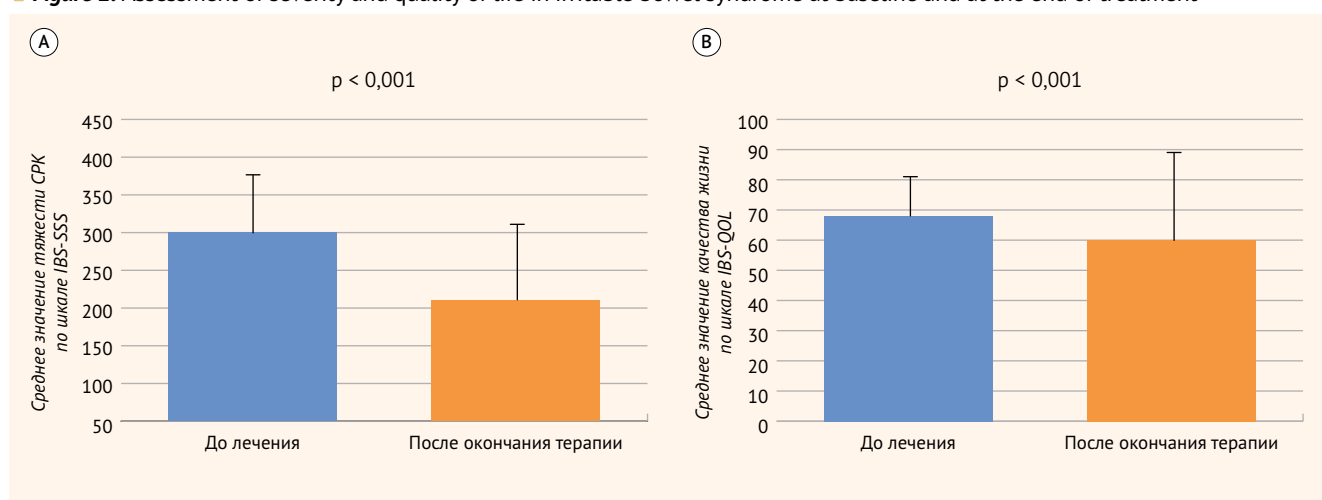
С нашей точки зрения, важной является информация об экспертном совете, состоявшемся 18 марта 2022 г. в Москве под председательством главного внештатного специалиста – гастроэнтеролога Министерства здравоохранения Российской Федерации, президента НСОИМ, академика РАН В.Т. Ивашкина, посвященном обсуждению возможностей назначения пробиотиков у пациентов с СРК. Обмен мнениями проводился очно и удаленно с помощью прямой трансляции, что позволило принять участие в заседании экспертам из различных субъектов Российской Федерации (Центральный, Дальневосточный, Приволжский, Северо-Западный, Сибирский, Уральский и Южный федеральные округа РФ) [44].

В своем вступительном слове В.Т. Ивашкин обратил внимание на актуальность и ключевые аспекты оптимизации лечения больных СРК: накопление знаний о роли кишечной микробиоты в патогенезе заболевания, нарастающий интерес к пробиотикам в мировой клинической практике, понимание терапевтических мишеней для пробиотических штаммов и появление практических рекомендаций для обоснованного выбора пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ.

С большими докладами, посвященными различным аспектам применения пробиотиков у пациентов с СРК, выступили академик РАН В.Т. Ивашкин и А.И. Улянин

● **Рисунок 2.** Оценки тяжести и качества жизни при синдроме раздраженного кишечника на исходном уровне и в конце лечения

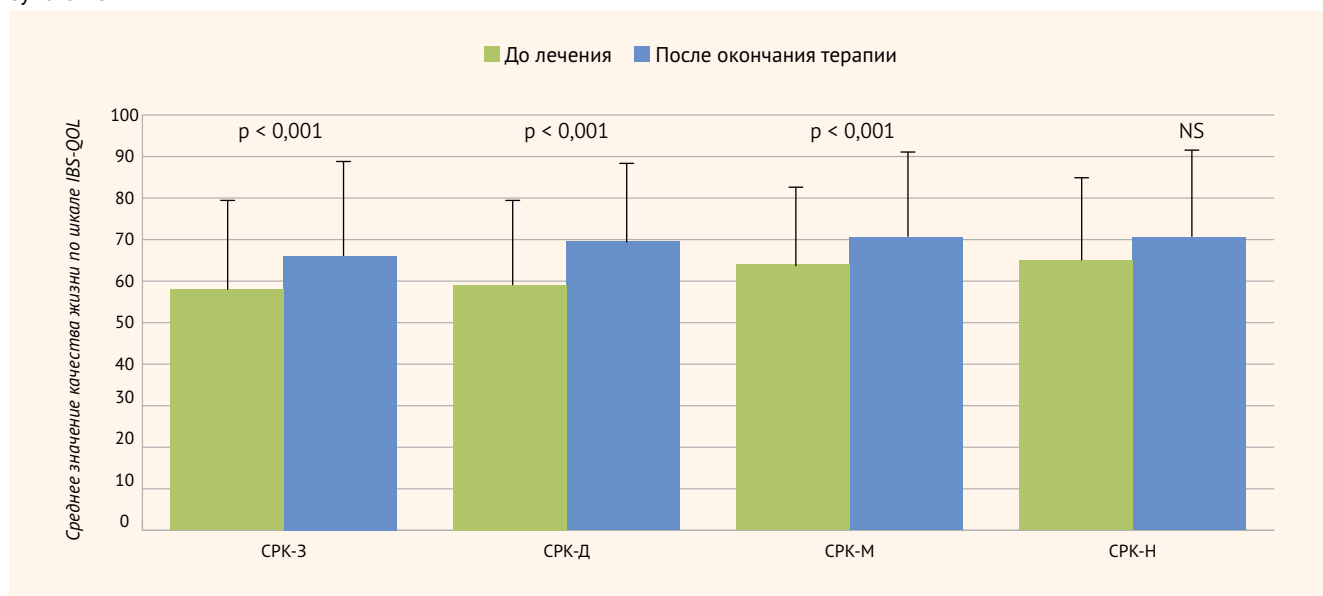
● **Figure 2.** Assessment of severity and quality of life in irritable bowel syndrome at baseline and at the end of treatment



А – оценка тяжести синдрома раздраженного кишечника по шкале IBS-SSS; Б – оценка качества жизни при синдроме раздраженного кишечника по шкале IBS-QOL.

● **Рисунок 3.** Оценка качества жизни на исходном уровне и в конце лечения у пациентов с разными субтипами синдрома раздраженного кишечника

● **Figure 3.** Assessment of quality of life at baseline and at the end of treatment in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome



СРК-3 – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора; СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи; СРК-М – синдром раздраженного кишечника смешанного типа; СРК-Н – синдром раздраженного кишечника неспецифический.

● **Таблица 2.** Изменение количества пациентов с синдромом раздраженного кишечника в различных категориях тяжести по шкале IBS-SSS после лечения *Bifidobacterium longum* 35624

● **Table 2.** Change in the number of patients with irritable bowel syndrome in different severity categories according to the IBS-SSS scale after treatment with *Bifidobacterium longum* 35624

Показатели		СРК в ремиссии	Легкий СРК	Средний СРК	Выраженный СРК
До лечения (n = 233)	n	2	11	112	108
	%	0,9	4,7	48,1	46,4
После окончания терапии (n = 230)	n	20	81	83	46
	%	8,7	35,2	36,1	20,0
ОШ (95% ДИ)		0,11 (0,03–0,42)	0,09 (0,05–0,18)	1,64 (1,13–2,37)	3,43 (2,27–5,18)
p		< 0,001	< 0,001	0,01	< 0,001

Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Достоверность различий в показателях вычислена при помощи отношения шансов.

(Москва), академик РАН И.В. Маев (Москва), д.м.н. И.Б. Хлынов (Екатеринбург), д.м.н. Е.А. Полуэктова и к.м.н. Р.В. Масленников (Москва), профессор Н.В. Корочанская (Краснодар), профессор В.И. Симаненков (Санкт-Петербург). В дискуссии приняли участие профессор В.В. Цуканов (Красноярск) и профессор С.А. Алексеенко (Хабаровск).

После обсуждения представленных докладов была принята резолюция экспертного совета, основными положениями которой явилось следующее.

1. Изменение состава и функции кишечной микрофлоры – неотъемлемая часть патогенеза СРК. Назначение пробиотиков с доказанной эффективностью и отвечающих современным требованиям – обоснованная стратегия оптимизации лечения таких больных.
2. Клиническая эффективность пробиотиков при СРК должна быть обеспечена на основании специфичности входящих в их состав штаммов, должного количества

КОЕ микроорганизмов, оптимальной формы выпуска для доставки пробиотических клеток в толстую кишку и соответствующих доз препарата, а также подтверждаться надлежащими клиническими исследованиями.

3. Определенные пробиотические штаммы (включая штамм *Bifidobacterium longum* 35624) доказали свою эффективность в нормализации частоты и консистенции стула.
4. Кроме антидиарейного действия, пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624 доказал свою эффективность в купировании таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота, а также в повышении качества жизни больных СРК.
5. Оптимальная продолжительность приема пробиотиков при СРК – не менее 4 нед., однако возможно увеличение продолжительности курса лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнен обзор современных данных литературы, обосновывающий высокую распространенность и социальную значимость СРК, определяющее значение фекального дисбиоза для патогенеза функциональной патологии кишечника. Актуальные международные рекомендации обосновывают применение пробиотиков для лечения

СРК. Плацебо-контролируемые клинические исследования подтверждают действие *Bifidobacterium longum* 35624 для нормализации частоты и формы стула, купирования общей симптоматики, боли в животе, метеоризма, а также для повышения качества жизни у больных СРК.



Поступила / Received 25.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2022
Принята в печать / Accepted 12.09.2022

Список литературы / References

1. 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. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
2. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
3. 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. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30217-X](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X).
4. Singh P., Staller K., Barshop K., Dai E., Newman J., Yoon S. et al. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):8103–8109. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.8103>.
5. Black C.J., Ford A.C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473–486. <http://doi.org/10.1038/s41575-020-0286-8>.
6. Enck P., Mazurak N. The "Biology-First" Hypothesis: Functional disorders may begin and end with biology-A scoping review. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(10):e13394. <http://doi.org/10.1111/nmo.13394>.
7. Wang X.J., Camilleri M. Personalized medicine in functional gastrointestinal disorders: Understanding pathogenesis to increase diagnostic and treatment efficacy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1185–1196. <http://doi.org/10.3748/wjg.v25.i10.1185>.
8. Ghoshal U.C. Marshall and Warren Lecture 2019: A paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):712–721. <http://doi.org/10.1111/jgh.15032>.
9. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M., Chey W.D., Keefer L.A., Long M.D., Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):17–44. <http://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
10. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>.
11. Wang L., Alammir N., Singh R., Nanavati J., Song Y., Chaudhary R., Mullin G.E. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(4):565–586. <http://doi.org/10.1016/j.jand.2019.05.015>.
12. Kassinis A., Krogus-Kurikka L., Mäkituokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J. et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(1):24–33. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.005>.
13. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., Houghton L.A., Everitt H.A., Corsetti M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214–1240. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>.
14. Savarino E., Zingone F., Barberio B., Marasco G., Akyuz F., Akpinar H. et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(6):556–584. <http://doi.org/10.1002/ueg.2.12259>.
15. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и соавт. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника. *Колoproktologia*. 2022;21(1):10–25. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25>.
16. Pimentel M., Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829–839. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06109-5>.
17. Ghaffari P., Shoaie S., Nielsen L.K. Irritable bowel syndrome and microbiome; Switching from conventional diagnosis and therapies to personalized interventions. *J Transl Med*. 2022;20(1):173. <http://doi.org/10.1186/s12967-022-03365-z>.
18. Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8664. <http://doi.org/10.3390/ijms21228664>.
19. Singh R., Zogg H., Ghoshal U.C., Ro S. Current Treatment Options and Therapeutic Insights for Gastrointestinal Dysmotility and Functional Gastrointestinal Disorders. *Front Pharmacol*. 2022;13:808195. <http://doi.org/10.3389/fphar.2022.808195>.
20. Mamieva Z., Poluektova E., Svistushkin V., Sobolev V., Shifrin O., Guarner F., Ivashkin V. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: What are the relations? *World J Gastroenterol*. 2022;28(12):1204–1219. <http://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1204>.
21. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):133–146. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1).
22. Drago L., Valentina C., Fabio P. Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. *Dig Liver Dis*. 2019;51(9):1209–1213. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2019.06.012>.
23. Takakura W., Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00664>.
24. Chadwick V.S., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A., Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1778–1783. <http://doi.org/10.1053/gast.2002.33579>.
25. Ohman L., Isaksson S., Lindmark A.C., Posserud I., Stotzer P.O., Strid H. et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1205–1212. <http://doi.org/10.1038/ajg.2009.116>.
26. Buckley M.M., O'Mahony S.M., O'Malley D. Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8846–8858. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8846>.
27. 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. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.005>.
28. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693–702. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.055>.
29. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Роль активации иммунной системы в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2016;(3):63–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27471067>.
30. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L. The role of immune system activation in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Diary of the Kazan Medical School*. 2016;(3):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27471067>.
31. Chang L., Sultan S., Lembo A., Verne G.N., Smalley W., Heidelbaugh J.J. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology*. 2022;163(1):118–136. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.016>.
32. Lembo A., Sultan S., Chang L., Heidelbaugh J.J., Smalley W., Verne G.N. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Gastroenterology*. 2022;163(1):137–151. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.017>.
33. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–1060. <http://doi.org/10.1111/apt.15001>.

33. Hungin A.P.S., Mitchell C.R., Whorwell P., Mulligan C., Cole O., Agr  us L. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1054–1070. <http://doi.org/10.1111/apt.14539>.
34. Martoni C.J., Srivastava S., Leyer G.J. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomatology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(2):363. <http://doi.org/10.3390/nu12020363>.
35. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастро  нтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастро  нтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастро  нтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N. et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(2):65–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
36. Shi L.H., Balakrishnan K., Thiagarajah K., Mohd Ismail N.I., Yin O.S. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res.* 2016;27(2):73–90. <https://doi.org/10.21315/tlsr2016.27.2.6>.
37. Ishibashi N., Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(Suppl. 2):465S–470S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.465S>.
38. Chen J., Chen X., Ho C.L. Recent Development of Probiotic Bifidobacteria for Treating Human Diseases. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:770248. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.770248>.
39. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581–1590. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>.
40. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541–551. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.050>.
41. Sabat   J.M., Iglicki F. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022;28(7):732–744. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i7.732>.
42. Francis C.Y., Morris J., Whorwell P.J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(2):395–402. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x>.
43. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E., Toner B.B., Diamant N.E., Hu Y. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):999–1007. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x>.
44. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полу  ктова Е.А. и др. Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастро  нтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):9–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A. et al. Determination of Probiotics Prescription Indications in Patients with Irritable Bowel Syndrome (Materials of the Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):9–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18>.

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; gastro@impn.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; 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; tjulia@bk.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, 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; gastro@impn.ru

Alexander 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; 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; tjulia@bk.ru

Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом

Д.Д. Казарин, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

М.С. Чупина[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1283-5390>, chupina.margarita@yandex.ru

А.Е. Шкляев, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, rector@igma.udm.ru

Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

Введение. Актуальность вопроса прогнозирования эффекта биологической терапии ставится уже давно, однако известные на данный момент прогностические критерии обладают рядом ограничений и не получили широкого применения в клинической практике.

Цель. Выявить предикторы эффективности биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы. Объект исследования — пациенты (n = 52) с диагнозом «язвенный колит» в активной форме болезни, среди которых 27 мужчин и 25 женщин, проходящих терапию препаратом инфликсимаб. Наблюдение осуществлялось на протяжении трех лет с момента начала терапии. Возраст обследованных лиц составил от 19 до 64 лет (средний возраст $34,76 \pm 2,13$ года). Средний балл по шкале Мейо составил $6,1 \pm 3,49$.

Результаты. В ходе проведенного нами исследования мы получили следующие данные относительно эффективности терапии препаратом инфликсимаб у больных с тяжелой формой язвенного колита: значительное улучшение динамики лабораторных и инструментальных показателей зафиксировано у 25 человек (43,8%); наступление стойкой клинической ремиссии — у 15 человек (26,3%); прогрессирование заболевания — в 5 случаях (8,7%); отсутствие динамики или менее выраженный эффект — в 12 случаях (21,2%).

Выводы. Выделена система клинико-лабораторных факторов, позволяющих прогнозировать эффективность биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом. Математическая модель, реализованная в виде дискриминантной функции, позволяет разделить пациентов на группы в зависимости от возможного эффекта предполагаемой терапии до ее начала (чувствительность модели 83,3%, специфичность — 71,4%). Результаты расчета с использованием предложенного уравнения регрессии позволяют персонализировать лечебную тактику при ЯК, а также своевременно назначать более интенсивные схемы лечения пациентам с предполагаемой неэффективностью терапии инфликсимабом.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, биологическая терапия, инфликсимаб, воспаление

Для цитирования: Казарин Д.Д., Чупина М.С., Шкляев А.Е. Предикторы эффективности применения препарата инфликсимаб у больных язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2022;16(15):128–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-128-133>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of the efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis

Daniil D. Kazarin, <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>, ddkazarin@mail.ru

Margarita S. Chupina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1283-5390>, chupina.margarita@yandex.ru

Aleksey E. Shklyayev, <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>, rector@igma.udm.ru

Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

Introduction. The currently known prognostic criteria for biological therapy have limitations and have not been widely used in clinical practice.

Aim. Find predictors of the effectiveness of biological therapy with infliximab in patients with ulcerative colitis.

Materials and methods. The object of the study was patients (n = 52) diagnosed with Ulcerative Colitis in the active form of the disease, including 27 men and 25 women undergoing therapy with infliximab. Follow-up was carried out for three years from the start of therapy. The age of the examined persons ranged from 19 to 64 years (mean age 34.76 ± 2.13 years). The mean score on the Mayo scale was 6.1 ± 3.49 .

Results. In the course of our study, we obtained the following data on the effectiveness of infliximab therapy in patients with severe ulcerative colitis: a significant improvement in the dynamics of laboratory and instrumental parameters was recorded in 25 people (43.8%); the onset of stable clinical remission — in 15 people (26.3%); disease progression — in 5 cases (8.7%); lack of dynamics or a less pronounced effect — in 12 cases (21.2%).

Conclusions. We have identified a system of clinical and laboratory factors that make it possible to predict the effectiveness of biological therapy with infliximab in patients with ulcerative colitis. The mathematical model in the form of a discriminant function makes it possible to divide patients into groups depending on the possible effect of the use of biological therapy with infliximab before its initiation (the sensitivity of the model is 83.3%, the specificity is 71.4%).

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, biological therapy, infliximab, inflammation

For citation: Kazarin D.D., Chupina M.S., Shklyayev A.E. Predictors of the efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-128-133>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным поражением его слизистой оболочки. Данная патология представляет собой одну из наиболее трудноразрешимых проблем современной гастроэнтерологии [1, 2]. Распространенность ЯК достигает от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения [1, 3, 4]. Предрасположенность по полу у мужчин и женщин примерно одинакова [1, 2]. Особого внимания заслуживает факт высокой подверженности заболеванию лиц молодого трудоспособного возраста, что придает вопросу дополнительное социально-экономическое значение [2, 5]. Дебют заболевания чаще приходится на возраст 25–35 лет [5]. В ряде исследований показано, что на возрастной промежуток от 20 до 40 лет приходится около 43% от общего количества случаев ЯК [6, 7].

Этиология ЯК до сих пор является предметом дискуссий. Принято считать, что источником возникновения патологии может служить комплекс таких факторов, как генетические дефекты иммунитета (наследуемое несовершенство механизмов контроля иммунологической толерантности и интенсивности иммунного ответа), повышенная проницаемость кишечной стенки и обеднение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий (преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*) [1, 8, 9].

Одним из ключевых дефектов иммунитета для патогенеза ЯК является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей [2, 8–10]. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в особенности фактора некроза опухоли альфа, ведет к формированию воспалительной лимфоплазмочитарной инфильтрации и деструкции слизистой оболочки толстой кишки с характерными макроскопическими изменениями и развитием клинической картины ЯК [2, 11, 12].

Клиническая картина больных ЯК отличается большой разнородностью признаков и включает в себя как кишечные, так и внекишечные проявления [1, 2, 13, 14]. Подобное разнообразие признаков требует тщательной дифференциальной диагностики с заболеваниями со схожей симптоматикой. В связи с этим достаточно трудно выделить единые критерии постановки диагноза. общепринятыми симптомами, позволяющими заподозрить ЯК у пациента, принято считать: хроническую (≥ 4 нед.) или повторяющуюся (≥ 2 эпизодов в течение 6 мес.) диарею, кишечные кровотечения, тенезмы, абдоминальные боли, потерю массы тела, общую слабость [2, 15].

Диагностика ЯК отличается тщательным многоступенчатым подходом, позволяющим оценить активность воспалительного процесса на всех уровнях поражения. Предпочтительным инструментальным методом диагностики язвенного колита является видеокколоноскопия с исследованием гистологического материала слизистой оболочки толстой кишки [1, 2, 16]. Между тем отсутствие специфичных эндоскопических характеристик заболевания позволяет сделать вывод лишь на основании сочетания наиболее типичных признаков, таких как непрерывный характер распространенности воспалительного процесса; полнокровность, отечность собственной пластинки слизистой, зернистость слизистой оболочки (диффузный псевдополипоз); локализация в толстой кишке (за исключением ретроградного илеита); контактная ранимость; наличие обилия эрозий и мелких сливных язв [16–18]. Микроскопически в слизистой оболочке выявляется диффузный воспалительный инфильтрат в виде крипт-абсцессов или криптитов с преобладающим содержанием лимфоцитов и плазматических клеток; уменьшение числа бокаловидных клеток; базальный плазматический инфильтрат; наличие ацидофильных клеток Панета в глубине деформированных крипт [16, 18, 19].

Колоноскопическое обследование, несмотря свою объективность и большую информативность, имеет ряд особенностей, ограничивающих возможность рутинного применения данного метода. К числу таких особенностей относится: техническая трудность этапов подготовки к обследованию; нежелательные явления и непереносимость препаратов, применяемых при исследовании; острый характер воспалительного процесса; необходимость психологической подготовки пациента (а зачастую и его нежелание проходить эндоскопическое исследование); высокие экономические затраты; риск развития осложнений, наиболее грозным из которых является перфорация кишечной стенки [18, 20]. В связи с этим эндоскопическая оценка рекомендована исключительно для постановки диагноза при существенных изменениях схемы лечения и наличии затруднений в оценке клинических симптомов.

Терапия ЯК представляет собой комплексное сочетание таких лечебных мероприятий, как лекарственные препараты, хирургическое вмешательство, психосоциальная поддержка и диетические рекомендации. Схемы медикаментозного лечения подбираются в зависимости от преобладания симптоматики у конкретного больного и стандартно включают в себя различные комбинации таких групп препаратов, как аminosалицилаты (сульфасалазин и производные 5-аминосалициловой кислоты); глюкокортикостероиды; иммуносупрессоры [2, 3]. Несмотря на попытки персонифицировать схему лечения, примерно в 30–50% стандартная терапия не дает ожидае-

мых результатов — наблюдается сохранение клинических проявлений, большое количество нежелательных явлений или даже прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии [1, 2, 21–23]. Проблема недостаточной эффективности лечения потребовала разработки новых терапевтических подходов к ведению больных ЯК. Более глубокое понимание патогенеза, лежащего в основе ЯК и имеющего, как теперь известно, иммунологическую природу, привело к разработке нового метода лечения — биологической терапии с помощью моноклональных антител [24–26].

Биологическая терапия генно-инженерными биологическими препаратами представляет собой селективную таргетную терапию, основанную на концепции о ведущей роли воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИНФ- γ и др.) в патогенезе воспаления и об их возможной блокаде биологическими агентами [25, 27]. Основной задачей данного метода лечения является подавление эффекторных сигналов провоспалительных цитокинов, разрыв порочного круга воспаления и, как следствие, предотвращение деструктивных изменений слизистой оболочки толстой кишки [25, 28].

Одним из основных представителей данной группы препаратов является инфликсимаб, который представляет собой химерное антитело к ФНО- α , на 25% состоящее из мышиного и на 75% из человеческого иммуноглобулина G1 [25–28]. Механизм действия препарата основан на блокировке растворимого и мембраносвязанного ФНО- α и к следующим за этим активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антителозависимой цитотоксичности G1 [25, 26, 28, 29]. Согласно данным многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (ACCENT I и ACCENT II), препарат демонстрирует достоверно более высокую частоту клинического и эндоскопического ответа (свыше 60%) среди получавших инфликсимаб по сравнению с группой плацебо [25, 28, 29].

Однако опыт клинического применения инфликсимаба для лечения ЯК демонстрирует, что, несмотря на высокую эффективность у многих пациентов, препарат зачастую не может обеспечить надежный контроль над заболеванием. Так, примерно в 20–30% случаев его применения наблюдается первичная неэффективность в виде отсутствия клинического улучшения [25, 26]. В 15% случаев отмечается возникновение лекарственной резистентности (вторичная потеря ответа) [25, 29]. Необходимость в увеличении дозы или интенсификации схемы введения препарата возникает в 26% случаев [25, 26, 28, 29].

Согласно последним исследованиям, на развитие вторичной потери ответа на антицитокиновую терапию влияют следующие причины: нерегулярность введения препарата, активация оппортунистической инфекции, изменение патогенеза заболевания по мере его прогрессирования с уменьшением роли ФНО- α и сдвигом баланса в сторону других провоспалительных цитокинов, монотерапия моноклональными антителами, исходно высокий уровень ФНО- α и низкий уровень альбуминов, а также наличие антител к препарату [25, 26, 28, 29].

Учитывая вышеизложенные обстоятельства и высокую стоимость моноклональных антител, актуальным становится вопрос поиска факторов, позволяющих на раннем этапе предсказать появление ответа на антицитокиновую терапию.

Цель — выявить предикторы эффективности биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — 52 пациента с диагнозом «язвенный колит» в активной форме болезни, проходящие терапию препаратом инфликсимаб. Гендерный состав — 27 мужчин и 25 женщин. Возраст обследованных лиц составил от 19 до 64 лет (средний возраст $34,76 \pm 2,13$ года). Наблюдение осуществлялось на протяжении трех лет с момента начала терапии.

Предмет исследования — выявление предикторов эффективности биологической терапии препаратом инфликсимаб. С целью объективизации жалоб для оценки выраженности гастроэнтерологических синдромов был использован опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), разработанный I. Wiklund, валидизированный в России [30, 31]. Всем пациентам был проведен стандартный комплекс лабораторных анализов, включающий общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, биохимическое исследование мочи, общий анализ кала. Верификация диагноза и оценка динамики осуществлялась с помощью эндоскопического метода — видеокколоноскопии с биопсией слизистой оболочки толстой кишки и дальнейшим гистологическим исследованием биоптата. Для оценки эффективности проводимой биологической терапии ориентировались на динамику индекса Мейо: клиническая ремиссия определялась по его снижению до двух или менее.

Введение препарата инфликсимаб осуществлялось по следующей схеме: первоначальная доза препарата составила 5 мг/кг внутривенно, затем та же доза вводилась через 2 и 6 нед. после первого введения, далее — каждые 8 нед.

Статистическая обработка проводилась в программном пакете PSPP v. 1.5.3. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для оценки прогностического влияния клинико-лабораторных показателей на успешность биологической терапии был использован метод дискриминантного анализа с выведением дискриминантной функции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения исследования были получены следующие результаты. По данным опросника GSRS, у пациентов, принимавших участие в исследовании, преобладают показатели шкал диспептического ($IS = 10,2 \pm 0,89$ балла) и диарейного ($DS = 8,46 \pm 0,73$ балла) синдромов. Остальные синдромы выражены значительно меньше: абдоминальный синдром ($AP = 4,04 \pm 0,47$ балла), рефлюкс-синдром ($RS = 5,75 \pm 0,59$ балла), синдром запо-

ров (CS) = $3,96 \pm 0,15$ балла. Суммарный балл составил $33,29 \pm 2,1$. По локализации патологического процесса больные делились на три группы: поражение дистального отдела толстой кишки имели 10 (17,5%) человек, субтотальный левосторонний колит – 26 (45,6%), тотальное поражение – 21 (36,8%).

По результатам обследования пациентов спустя три года после начала терапии значительное улучшение динамики лабораторных и инструментальных показателей зафиксировано у 25 человек (48%); наступление стойкой клинической ремиссии отмечалось у 10 человек (19,2%); прогрессирование заболевания на фоне терапии – в 5 случаях (9,6%); отсутствие динамики или менее выраженный эффект – в 12 случаях (23%). Средний балл по шкале Мейо до начала терапии составил $6,1 \pm 3,49$, после трех лет применения инфликсимаба он снизился до $3,4 \pm 2,7$.

В процессе оценки полученных данных была сделана попытка выявить доклинические признаки, которые позволили бы на этапе первичной постановки диагноза спрогнозировать возможный ответ на терапию препаратом инфликсимаб. Актуальность вопроса прогнозирования эффекта биологической терапии ставится уже давно, однако известные на данный момент прогностические критерии обладают рядом ограничений и не получили широкого применения в клинической практике [22, 23, 27, 28]. Акцент в данном исследовании был сделан на обеспечении удобства и доступности разрабатываемой методики для массового применения с возможностью использовать показатели, входящие в стандартный набор клинко-лабораторных исследований.

С этой целью был применен метод дискриминантного анализа с выведением дискриминантной функции. Одна из задач дискриминантного анализа заключается в его способности разделять сравниваемые группы путем построения объективной межгрупповой оценки. Сущность метода заключается в получении дискриминантной функции, в общем виде представляющей из себя линейное уравнение типа: группа = $a + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_m \times x_m$, где a – константа регрессии, а $b_1 \dots b_m$ – коэффициенты регрессии. Коэффициенты служат для определения относительного вклада каждой переменной в значение дискриминантной функции с учетом влияния остальных переменных. Чем больше абсолютное значение коэффициента, тем больше относительный вклад данной переменной в значение дискриминантной функции, разделяющей пациентов на группы с разными результатами лечения. Для получения уравнения регрессии дискриминантной функции нами вычислены коэффициенты в обеих группах пациентов, принимавших участие в исследовании (табл. 1).

Таким образом, полученная функция имеет вид:

прогнозируемая эффективность биологической терапии = $-975,18 + 0,10 \times P_LCR + 13,95 \times MONO(\#) + 16,82 \times \alpha_2\text{-глобулины} - 52,88 \times \beta_2\text{-глобулины} + 7,33 \times \text{общий билирубин} + 0,90 \times \text{плотность мочи} - 2,74 \times \text{диарейный синдром}$.

Точкой отсечения в полученном уравнении является 0. Если в результате постановки в формулу клинко-лабораторных показателей получится отрицательное зна-

● **Таблица 1.** Коэффициенты канонической дискриминантной функции

● **Table 1.** Canonical discriminant function coefficients

Клинко-лабораторный показатель	Коэффициенты
Коэффициент больших тромбоцитов (P_LCR)	0,10
Абсолютное количество моноцитов (MONO(#), $\times 10^9/\text{л}$)	13,95
Количество α_2 -глобулинов (г/л)	16,82
Количество β_2 -глобулинов (г/л)	-52,88
Общий билирубин (мкмоль/л)	7,33
Удельный вес мочи (г/л)	0,90
Выраженность диарейного синдрома по опроснику GSRS (баллы)	-2,74
Константа	-975,18

● **Таблица 2.** Основные статистики канонической дискриминантной функции

● **Table 2.** Core statistical indicators of the canonical discriminant function

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степени свободы	p
1	0,001	238,9	7	0,000

чение – прогнозируется положительная динамика лечения, если значение положительное – отрицательная. Чувствительность модели 83,3%, специфичность – 71,4%.

О состоятельности полученной функции свидетельствует статистическая значимость $p < 0,05$ (табл. 2).

Достоинствами предложенной методики являются простота и экономическая доступность реагентов для лабораторных исследований, используемых для получения показателей, что позволяет обеспечить массовое применение данной прогностической модели.

ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов выделена система клинко-лабораторных факторов, позволяющих прогнозировать эффективность биологической терапии препаратом инфликсимаб у пациентов с язвенным колитом. Математическая модель, реализованная в виде дискриминантной функции, позволяет разделить пациентов на группы в зависимости от возможного эффекта предполагаемой терапии до ее начала (чувствительность модели 83,3%, специфичность – 71,4%). Результаты расчета с использованием предложенного уравнения регрессии позволяют персонализировать лечебную тактику при ЯК, а также своевременно назначать более интенсивные схемы лечения пациентам с предполагаемой неэффективностью терапии инфликсимабом.

Поступила / Received 06.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.07.2022
Принята в печать / Accepted 12.07.2022

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Шукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Achkasov S.I., Shchukina O.B. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):48–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150>.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Шукина О.Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Shchukina O.B. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
- Шелыгин Ю.А., Веселов А.В., Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. *Колопроктология*. 2017;1(59):76–81. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/download/299/299>.
- Shelygin Yu.A., Veselov A.V., Serbina A.A. The main directions of the organization of specialized coloproctological care. *Coloproctology*. 2017;1(59):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/download/299/299>.
- Мкртчян Л.С., Мазовка К.Е., Ткачев А.В. В лабиринтах патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: эволюция микробиологической теории. *Практическая медицина*. 2022;20(1):8–13. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
- Mkrtyan L.S., Mazovka K.E., Tkachev A.V. In the labyrinths of pathogenesis of inflammatory bowel diseases: evolution of microbiology theory. *Practical Medicine*. 2022;20(1):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-1-8-13>.
- Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Лозинская М.Ю. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита). *Consilium Medicum*. 2020;22(8):85–89. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200310>.
- Livzan M.A., Bikbavova G.R., Lozinskaya M.Yu. Ulcerative colitis: description, genetics, implementation (familial case of ulcerative colitis). *Consilium Medicum*. 2020;22(8):85–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200310>.
- Неганова О.А. Язвенный колит и болезнь Крона: ретроспективная оценка заболеваемости за 2016–2018 годы. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse»*. 2019;21(6):40–43. <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-40-43>.
- Neganova O.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a retrospective assessment of the incidence for 2016–2018. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(6):40–43. (In Russ.) <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-40-43>.
- Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г., Сагынбаева В.Э., Ручкина И.Н., Шербаков П.Л. Возраст как прогностический фактор эффективности мезенхимальных стромальных клеток в лечении больных язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(12):3–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrast-kak-prognosticheskiy-faktor-effektivnosti-mezenhimalnyh-stromalnyh-kletok-v-lechenii-bolnyh-yazvennym-kolitom/viewer>.
- Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Konoplyannikov A.G., Sagynbaeva V.E., Ruchkina I.N., Shcherbakov P.L. Age as a predictor of the effectiveness of mesenchymal stromal cells in the treatment of patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(12):3–9. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrast-kak-prognosticheskiy-faktor-effektivnosti-mezenhimalnyh-stromalnyh-kletok-v-lechenii-bolnyh-yazvennym-kolitom/viewer>.
- Главнов П.В., Лебедева Н.Н., Кашченко В.А., Варзин С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2015;(4):48–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennoe-sostoyanie-problemy-etologii-rannei-dagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury/viewer>.
- Glavnov P.V., Lebedeva N.N., Kashchenko V.A., Varzin S.A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. The current state of the problem of etiology, early diagnosis and treatment (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University*. 2015;(4):48–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennoe-sostoyanie-problemy-etologii-rannei-dagnostiki-i-lecheniya-obzor-literatury/viewer>.
- Каторкин С.Е., Андреев П.С., Исаев В.Р. Язвенный колит-консервативное и оперативное лечение. *Колопроктология*. 2016;(2):93–93. Режим доступа: <https://www.ruproctology.com/jour/article/viewFile/228/228>.
- Katorkin S.E., Andreev P.S., Isaev V.R. Ulcerative colitis-conservative and surgical treatment. *Coloproctology*. 2016;(2):93–93. (In Russ.) Available at: <https://www.ruproctology.com/jour/article/viewFile/228/228>.
- Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;2(1):32–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskiy-yazvennyy-kolit-sovremennye-podhody-k-dagnostike-i-lecheniyu/viewer>.
- Abdulkhakov S.R., Abdulkhakov R.A. Nonspecific ulcerative colitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2009;2(1):32–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nespetsificheskiy-yazvennyy-kolit-sovremennye-podhody-k-dagnostike-i-lecheniyu/viewer>.
- Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация. *Клиническая медицина*. 2013;91(11):27–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennye-predstavleniya-chast-1-definitsiya-terminologiya-rasprostranennost-etologiya-i-patogenez/viewer>.
- Zimmerman Ya.S., Zimmerman I.Ya., Tretyakova Yu.I. Ulcerative colitis and Crohn's disease: modern ideas. Part 1. Definition, terminology, prevalence, etiology and pathogenesis, clinic, complications, classification. *Clinical Medicine*. 2013;91(11):27–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/yazvennyy-kolit-i-bolezni-krona-sovremennye-predstavleniya-chast-1-definitsiya-terminologiya-rasprostranennost-etologiya-i-patogenez/viewer>.
- Ливзан М.А., Макейкина М.А. Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;(1):28–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17294020>.
- Livzan M.A., Makeikina M.A. Nonspecific ulcerative colitis: genetics of the immune response. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2012;(1):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17294020>.
- Садыгова Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):101–105. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-101-105>.
- Sadygova G.G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):101–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-101-105>.
- Жилин С.А., Радченко В.Г., Добрица В.П. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2013;5(2):111–117. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20504774>.
- Zhilin S.A., Radchenko V.G., Dobrica V.P. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2013;5(2):111–117. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20504774>.
- Габрусская Т.В., Ревнова М.О., Костик М.М. Предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(10):146. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-nizkoy-mineralnoy-plotnosti-kosti-u-detey-s-vozpallitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika/viewer>.
- Gabrusskaya T.V., Revnova M.O., Kostik M.M. Predictors of low bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(10):146. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-nizkoy-mineralnoy-plotnosti-kosti-u-detey-s-vozpallitelnyimi-zabolevaniyami-kishechnika/viewer>.
- Воробьев Г.И., Халиф И.Л., Малахова Д.С., Капуллер Л.Л., Веселов В.В., Михайлова Т.Л. Эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки при дистальной форме язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(1):80–86. Режим доступа: http://www.old-gastro-j.ru/files/80_87_1469766215.pdf.
- Vorobyov G.I., Khalif I.L., Malakhova D.S., Kapuller L.L., Veselov V.V., Mikhailova T.L. Endoscopic and morphological features of the colon mucosa in the distal form of ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(1):80–86. (In Russ.) Available at: http://www.old-gastro-j.ru/files/80_87_1469766215.pdf.

17. Потапов А.С., Алиева Э.И., Габрузская Т.В., Горелов А.В., Захарова И.Н., Корниенко Е.А., Щиголева Н.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: Российский педиатрический консенсус. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(3):18–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/clinicheskaya-kartina-diagnostika-i-lechenie-yazvennogo-kolita-u-detey-rossiyskiy-pediatricheskij-konsensus/viewer>. Potapov A.S., Alieva E.I., Gabruzskaya T.V., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Kornienko E.A., Shchigoleva N.E. Clinical picture, diagnosis and treatment ulcerative colitis in children: Russian pediatric consensus. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):18–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/clinicheskaya-kartina-diagnostika-i-lechenie-yazvennogo-kolita-u-detey-rossiyskiy-pediatricheskij-konsensus/viewer>.
18. Pouillon L., Laurent V., Pouillon M., Bossuyp P. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):433–443. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30054-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30054-2).
19. Ахриев А.Х., Тертычный А.С., Маев И.В., Зайратьянц О.В. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2017;3(4):4–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29946271>. Akhrieva Kh.M., Tertychny A.S., Maev I.V., Zayratyants O.V. Classification and morphological diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Morphology*. 2017;3(4):4–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29946271>.
20. Тертычный А.С., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Цымбалова Е.Г., Андреев А.И. Трудности морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;1(4):48–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-morfologicheskoy-diagnostiki-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-na-materiale-endoskopicheskikh-biopsiy-u-detey/viewer>. Tertychny A.S., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G., Tsybalova E.G., Andreev A.I. Difficulties in the morphological diagnosis of inflammatory bowel diseases on the basis of endoscopic biopsies in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;1(4):48–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-morfologicheskoy-diagnostiki-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-na-materiale-endoskopicheskikh-biopsiy-u-detey/viewer>.
21. Dryden G.W. Overview of stem cell therapy for Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):841–847. <https://doi.org/10.1517/14712590902956615>.
22. Лазебник Л.Б., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Князев О.В., Конопляников А.Г., Сагынбаева В.Э., Яковлева М.В. Новое в биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Доктор.Ру*. 2011;2(4):44–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-biologicheskoy-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>. Lazebnik L.B., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Knyazev O.V., Konoplyannikov A.G., Sagynbaeva V.E., Yakovleva M.V. New in the biological therapy of inflammatory bowel diseases. *Doctor.Ru*. 2011;2(4):44–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-biologicheskoy-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>.
23. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. «Трудные» вопросы при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018;21(1–2):94–100. <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-94-100>. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. "Difficult" issues in the management of patients with inflammatory bowel diseases. *Medical and Social Expertise and Rehabilitation*. 2018;21(1–2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-94-100>.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский совет*. 2018;6(6):114–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-114-118>. Maev I.V., Andreev D.N. Targeted therapy for inflammatory bowel disease: realities and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;6(6):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-114-118>.
25. Sandborn W.J. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology*. 2008;135(5):1442–1447. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.053>.
26. Князев О.В., Лазебник Л.Б., Ручкина И.Н., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Инфликсимаб в терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5(5):64–68. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/infliximab-v-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>. Knyazev O.V., Lazebnik L.B., Ruchkina I.N., Tsaregorodtseva T.M., Parfenov A.I. Infliximab in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;5(5):64–68. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infliximab-v-terapii-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika/viewer>.
27. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В., Искова И.А. Биологическая терапия при воспалительных заболеваниях кишечника. *Крымский терапевтический журнал*. 2017;2(2):11–18. Режим доступа: <http://crimtj.ru/Journal.files/33-2017-2/Annotations-33-2017-2/WN-Stilidi-BiologicalTherapy-0003.html>. Klyaritskaya I.L., Stilidi E.I., Maksimova E.V., Iskova I.A. Biological therapy for inflammatory bowel diseases. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2017;2(2):11–18. (In Russ.) Available at: <http://crimtj.ru/Journal.files/33-2017-2/Annotations-33-2017-2/WN-Stilidi-BiologicalTherapy-0003.html>.
28. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В., Сказываева Е.В., Журавлева М.С., Гайкова Л.Б., Соловьев М.В. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):841–852. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200982>. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Maev I.V., Skazyvaeva E.V., Zhuravleva M.S., Gaykova L.B., Solov'yov M.V. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: management efficiency and safety. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2021;93(8):841–852. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200982>.
29. Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Кирова М.В., Орлова Н.В., Парфенов А.И., Болдырева О.Н. Оптимизация биологической терапии у больной язвенным колитом. *Клиническая практика*. 2015;2(2):15–23. Режим доступа: <https://clinpractice.ru/upload/iblock/2d5/2d514522c871b1d519840beb7c744d89.pdf>. Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A., Kirova M.V., Orlova N.V., Parfenov A.I., Boldyreva O.N. Optimization of biological therapy in a patient with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Practice*. 2015;2(2):15–23. (In Russ.) Available at: <https://clinpractice.ru/upload/iblock/2d5/2d514522c871b1d519840beb7c744d89.pdf>.
30. Winkler I., Bardhan K.D., Müller-Lissner S., Bigard M.A., Bianchi Porro G., Ponc J. et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(1):19–27. Available at: <https://europepmc.org/article/med/9615259>.
31. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Прогностические возможности опросника GSRS при эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Journal of Siberian Medical Science*. 2021;2(4):49–55. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-2-49-55>. Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Gorbunov Yu.V. Prognostic capabilities of the GSRS questionnaire in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Science*. 2021;2(4):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-2-49-55>.

Информация об авторах:

Казарин Даниил Дмитриевич, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; ddkazarin@mail.ru
Чупина Маргарита Сергеевна, ординатор первого года кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; chupina.margarita@yandex.ru
Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; rector@igma.udm.ru

Information about the authors:

Daniil D. Kazarin, Assistant of the Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Hematology Courses, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; ddkazarin@mail.ru
Margarita S. Chupina, First-year Resident of the Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Hematology Courses, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; chupina.margarita@yandex.ru
Aleksey E. Shklyayev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Hematology Courses, Vice-Chancellor, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia; rector@igma.udm.ru

Возможности трансабдоминальной сонографической диагностики поражений печени и кишечника при коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.В. Горбань^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, gorbanvv@mail.ru

Э.В. Матвеева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1585-8814>, evmatveeva74@mail.ru

Е.В. Горбань^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, msgorban@mail.ru

Е.С. Каменева^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3720-1346>, Kamenevae@mail.ru

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

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

³ Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2

Резюме

Введение. Распространение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), коморбидной с неалкогольной жировой болезнью печени, требует модификации методов неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени и сопутствующих гастроинтестинальных синдромов.

Цель. Обосновать применение модифицированной комплексной амбулаторной трансабдоминальной сонографической диагностики сочетанных поражений печени и кишечника при коморбидной ГЭРБ.

Материалы и методы. У 165 амбулаторных пациентов с ГЭРБ (средний возраст $40,4 \pm 2,9$ года) проведены клинко-лабораторные обследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эластометрия печени сдвиговой волной (ЭСВ), эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия (КС).

Результаты и обсуждение. У пациентов с ГЭРБ наблюдалась выраженная транссиндромная коморбидность. Степени стеатоза и фиброза печени по данным ЭСВ положительно коррелировали с биохимическими индексами APRI и Forns. ST-индекс стеатоза печени статистически значимо сопрягался с наличием эзофагита, желчного сладжа, полипов желчного пузыря и утолщения стенки ободочной кишки по УЗИ-критериям, сигмоидита по данным КС. Стеатоз по УЗИ-признакам ассоциировался с мужским полом, увеличением окружности талии, недостаточностью лактазы и дефицитом холекальциферола в крови, наличием дрожжеподобных грибов в фекалиях. Фиброз печени по индексу Forns прямо коррелировал с объемом ГЭ-рефлюктата, дуоденитом и толстокишечным повреждением по результатам УЗИ, а по индексу APRI – обратно коррелировал с концентрацией витамина D₃ в крови. Фиброз по критериям ЭСВ прямо коррелировал с наличием грыжи пищевода, патологии отверстия диафрагмы, желчным сладжем и объемом ГЭ-рефлюктата по УЗИ-критериям; с дефицитом лактазы, а также эзофагитом и колитом по эндоскопическим признакам.

Выводы. Для выявления стеатоза и фиброза печени методику ЭСВ можно считать первоочередной, а сыровоточные панели биомаркеров – альтернативными. УЗИ ЖКТ и ЭСВ позволяют выявить степень стеатоза и фиброза печени, патологию пищевода, толстой кишки и билиарной системы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стеатоз и фиброз печени, эластометрия сдвиговой волной, ультразвуковое исследование, гастроинтестинальные синдромы, коморбидность

Для цитирования: Горбань В.В., Матвеева Э.В., Горбань Е.В., Каменева Е.С. Возможности трансабдоминальной сонографической диагностики поражений печени и кишечника при коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Медицинский совет. 2022;16(15):134–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-134-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of transabdominal sonographic diagnosis of liver and intestinal lesions in comorbid gastroesophageal reflux disease

Vitaly V. Gorban^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, gorbanvv@mail.ru

Eleanora V. Matveeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1585-8814>, evmatveeva74@mail.ru

Elena V. Gorban^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, msgorban@mail.ru

Elena S. Kameneva^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3720-1346>, Kamenevae@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Clinic "EUROMED" SLR "Modern Diagnostic Technologies"; 201, Kalinin St., Krasnodar, 350004, Russia

³ Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Red Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Introduction. The spread of gastroesophageal reflux disease (GERD), comorbid with non-alcoholic fatty liver disease, requires modification of methods for non-invasive diagnosis of liver steatosis and fibrosis and concomitant gastrointestinal syndromes.

Aim. Substantiation of a modified complex outpatient transabdominal sonographic diagnosis of combined lesions of the liver and intestines in comorbid GERD.

Materials and methods. 165 outpatients with GERD (mean age 40.4 ± 2.9 years) underwent clinical and laboratory examinations, ultrasound examination (UE) of the gastrointestinal tract (GIT), liver shear wave elastometry (SWE), esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy (CS).

Results and discussion. In patients with GERD, a pronounced transsyndromic comorbidity was observed. The degrees of steatosis and fibrosis of the liver according to SWE positively correlated with the biochemical indices APRI and Forns. ST-index of liver steatosis was statistically significantly associated with the presence of esophagitis, bile sludge, gallbladder polyps and thickening of the colon wall according to ultrasound criteria, sigmoiditis according to CS. Steatosis on ultrasound was associated with male sex, increased waist circumference, lactase deficiency and deficiency of cholecalciferol in the blood, the presence of yeast-like fungi in feces. Liver fibrosis according to the Forns index directly correlated with the volume of HE-reflux, duodenitis and intestinal damage according to the results of ultrasound, and according to the APRI index, it inversely correlated with the concentration of vitamin D3 in the blood. Fibrosis according to the ESP criteria directly correlated with the presence of hiatal hernia, bile sludge, and the volume of HE-refluxate according to ultrasound criteria; with lactase deficiency, as well as esophagitis and colitis on endoscopic signs.

Conclusions. To identify steatosis and liver fibrosis, the SWE methodology can be considered priority, and serum panels of biomarkers – alternative. Ultrasound of the gastrointestinal tract and SWE allow you to identify the degree of steatosis and fibrosis of the liver, the pathology of the esophagus, colon and the biliary system.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, liver steatosis and fibrosis, shear wave elastometry, ultrasound, gastrointestinal syndromes, comorbidity

For citation: Gorban V.V., Matveeva E.V., Gorban E.V., Kameneva E.S. The possibilities of transabdominal sonographic diagnosis of liver and intestinal lesions in comorbid gastroesophageal reflux disease. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(15):134–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-134-143>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют широкое распространение во всем мире и носят чаще всего коморбидный характер¹, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и другие клинические гастроинтестинальные синдромы [1, 2]. При этом НАЖБП с явлениями стеатоза и фиброза печени является не только одной из самых частых болезней на амбулаторном приеме, но и быстро растущей проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей более 1 млрд человек во всем мире [3]. Необходимо отметить, что золотым стандартом для выявления и стадирования фиброза печени считается чрескожная биопсия печени с гистопатологическим исследованием. Однако это инвазивное исследование имеет много ограничений [4], что стимулирует разработку многообещающих неинвазивных методов визуализации для диагностики и мониторинга НАЖБП [5, 6], ассоциированной с другими поражениями ЖКТ. Применяемые неинвазивные серологические прямые тесты непосредственно оценивают метаболизм внеклеточного матрикса, а непрямые тесты отражают изменения функции печени, вызванные фиброзом.

Наиболее точные неинвазивные методы основаны на измерении васкуляризации и жесткости печени [7]. Исходя из этого, современные методики ультразвукового исследования (УЗИ), включая эластометрию печени сдвиговой волной (ЭСВ), являясь альтернативой биопсии в оценке выраженности фиброза и цирроза, играют решающую роль в диагностике очаговых и диффузных заболеваний печени [8].

Актуальность изучения синтропии НАЖБП и ГЭРБ возрастает ввиду присоединения транссиндромной гастроинтестинальной патологии [1], требующей своевременной диагностики. При этом неспецифические желудочно-кишечные симптомы, включая боль в животе и диарею, могут быть обусловлены широким спектром инфекционных и воспалительных процессов, что приводит к нередкой ошибочной диагностике и неправильному уходу за пациентами.

Исходя из современной парадигмы максимально точной диагностики в месте оказания первичной медико-санитарной помощи, насущным является внедрение эффективных неинвазивных методов диагностики заболеваний печени, сопровождающихся стеатозом и фиброзом при коморбидной ГЭРБ с гастроинтестинальными поражениями.

Цель исследования – обосновать комплексную неинвазивную амбулаторную диагностику сочетанных пора-

¹ Multimorbidity. World Health Organization. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252275>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

жений печени и кишечника при коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, включающей биохимические индексы стеатоза и фиброза печени и трансабдоминальную сонографическую эластометрию печени сдвиговой волной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование соответствовало НИОКР кафедры поликлинической терапии с 2017 по 2021 г. согласно положениям Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета. Пациентами были подписаны информированные согласия и согласия на обработку персональных данных. Обследованию были подвергнуты 165 амбулаторных пациентов с ГЭРБ (98 женщин и 67 мужчин) со средним возрастом $40,4 \pm 2,9$ года.

Критерии включения: больные ГЭРБ с коморбидной гастроинтестинальной и билиарной патологией в возрасте от 20 до 60 лет.

Критерии исключения: больные хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, после хирургических абдоминальных вмешательств, инфекционными, онкологическими и психическими болезнями, циррозом печени, с установленными токсическими зависимостями, сахарным диабетом 1-го типа, заболеваниями крови, женщины в периоды беременности и лактации.

Диагноз ГЭРБ устанавливали при субъективном ощущении кислой регургитации и/или изжоги, регистрирующихся не реже 1 раза в нед. в течение последних 12 мес., а также эпигастральной/загрудинной боли [9, 10] и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода.

Всем пациентам было проведено анкетирование с уточнением семейного анамнеза, статуса табакокурения и употребления алкоголя. Объективное обследование включало физикальный осмотр, антропометрию, общий и биохимический анализы крови и кала, ультразвуковое исследование (УЗИ) полых и паренхиматозных органов брюшной полости, ЭСВ, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию (КС).

При антропометрии измеряли рост (Р), окружность талии (ОТ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). К избыточной массе тела относили $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, к 1-й степени ожирения – $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$, к 2-й – $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$, к 3-й $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ [11].

В венозной крови на гематологическом анализаторе Cell Dyn Ruby (Abbot, США) подсчитывали уровень тромбоцитов. При значениях $<100 \times 10^9/\text{л}$ или $>450 \times 10^9/\text{л}$ пациенты в исследование не включались [12]. На биохимическом анализаторе Architect с 4000 (Abbot, США) определяли общий холестерин сыворотки крови (ОХС), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), G-глутамилтрансферазу (ГГТ), гликированный гемоглобин (HbA1C) и суммарный холекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Диапазон значений $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ от 50 до 75 нмоль/л определяли как недостаточность, а значения $<50 \text{ нмоль/л}$ – как дефицит витамина D_3 [13].

Полиморфизм -13910T>C и -22018T>C гена MCM6 в крови – генетического маркера лактазной недостаточности (генотип CC – полная неспособность усвоения лактозы, TC – частичная) определяли на термоциклере CFX96C1000. Уровень кальпротектина в фекалиях исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора Multiskan FC. Содержание кальпротектина ниже 50 мкг/г исключало диагноз язвенного колита. Дрожжеподобные грибки в фекалиях определяли методами газовой хромато-масс-спектрометрии и бактериологическим.

По результатам ЭГДС определяли состояние СО пищевода:

- N (0 баллов) – неизменная СО;
- M (0,5 балла) – легкое воспаление СО;
- A (1 балл) – одна продольная эрозия СО до 5 мм;
- B (2 балла) – две и более эрозий больше 5 мм;
- C (3 балла) – наличие продольных и поперечных эрозий, занимающих $3/4$ периметра пищевода;
- D (4 балла) – не обнаруживалась.

Рефлюкс-эзофагит (РЭ) A–D степени относили к эрозивной рефлюксной болезни (ЭРБ), а РЭ N–M степени – к неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) [9, 10].

По данным колоноскопии выделяли неизменную СО, поверхностное воспаление (наличие «смазанности» сосудистого рисунка, гиперемии, налета фибрина, рыхлости СО, легкой контактной кровоточивости) и выраженное воспаление (отсутствие сосудистого рисунка, наличие спонтанной кровоточивости, эрозий, изъязвлений) [14].

В качестве неинвазивного скринингового метода рассчитывали индекс стеатоза печени (St-index): $Y = -3,5856 + 0,0141 \times \text{возраст} + 0,4711 \times \text{СД2}$ (Есть (1)/Нет (0) + $4,4373 \times \text{ОТ/Р}$. Величины: $Y > 0,405$ предполагали высокий риск (специфичность = 91,4%), а $Y < -0,847$ – низкий риск стеатоза (чувствительность = 93,8%) [15].

Для оценки риска фиброза печени в качестве неинвазивных скрининговых методов рассчитывали индексы APRI (AST to Platelet Ratio Index) и Forns. Индекс APRI вычисляли по формуле: $\text{APRI} = [(\text{АСТ (ед/л)}/\text{АСТ (верхняя граница нормы, ед/л)}/\text{число тромбоцитов (10}^9/\text{л)}) \times 100]$. При значении $<0,5$ – вероятность фиброза печени низкая (отрицательное прогностическое значение 83%), при значении $>1,5$ – высокая вероятность фиброза печени (положительное прогностическое значение 68,4%). Диапазон значений $0,5\text{--}1,5$ является промежуточным и определяется как «серая зона». Значение выше 1,0 предполагает, а менее 0,5 – исключает наличие выраженных степеней фиброза по шкале Metavir [16, 17]. Индекс Forns рассчитывали по формуле: $7,811 - 3,131 \times \text{число тромбоцитов} + 0,781 \times \text{ГГТ} + 3,467 \times \text{возраст, годы} - 0,014 \times \text{холестерин, мг/дл}$. Значения $<4,2$ предполагают минимально выраженную степень фиброза; $>4,2$ – наличие клинически значимого уровня фиброза [17].

При трансабдоминальном УЗИ использовали сканер Samsung Medison HS70A и мультимодальные датчики, соблюдали принципы ALARA. Исследование проводили строго натощак. Определение объема ГЭ-рефлюктата по формуле из интерфейса УЗ-сканера проводили после

заполнения желудка водой. УЗИ печени предусматривало определение стеатоза, исходя из дистального затухания эхосигнала, диффузной гиперэхогенности в виде яркой белой печени, превышения эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткости и обеднении сосудистого рисунка.

Точечную эластометрию при УЗИ печени производили в режиме сдвиговой волны с расчетом степени фиброза по текущим дополнениям к практическому руководству для УЗ-сканеров с опцией p-SWE фирмы производителя (ЗАО «Медизис», Москва) и международным критериям [18, 19]. При скорости распространения звуковой волны по ткани печени в режиме реального времени до 1,2 м/с констатировали минимальную (0–1 по условной шкале Metavir) степень фиброза, от 1,21 до 1,5 м/с – клинически значимую (2-я степень), от 1,51 до 2,4 м/с – выраженную (3-я степень), более 2,5 м/с – цирротическую трансформацию (4-я степень).

Статистический анализ. Обработку данных проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Wizard-Statistics (США). Нормальность распределения в выборках проверялась критерием Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении в группах сравнения уровнем статистической значимости являлся t-критерий Стьюдента с 95%-ным доверительным интервалом ($p < 0,05$). Количественные параметры были отражены средним значением ($\bar{x}$) и стандартным отклонением среднего значения (m). Качественные и порядковые данные были представлены в виде частот (числа объектов с одинаковыми значениями (n) и долями (%)). В группах с количественными показателями использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Независимые выборки оценивали непараметрическими критериями Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни. Оценку значимости различий между качественными переменными осуществляли методом χ^2 -критерия и коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 165 пациентов было 52 (31,5%) с А-С степенями ЭРБ (20 мужчин и 32 женщины) и 113 (68,5%) с N- и М-степенями НЭРБ (40 мужчин и 73 женщины). Коморбидными заболеваниями у пациентов с ГЭРБ были такие как избыточная масса тела (у 110/165; 66,7%), ожирение 1-й степени (у 22/165; 13,3%) и ожирение 2-й степени (у 7/165; 4,2%), НАЖБП (у 44/165; 26,7%), желчнокаменная болезнь (16/165; 9,7%), полипоз желчного пузыря (у 29/165; 17,6%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД; у 42/165; 25,5%), язвенная болезнь желудка (у 5/165; 3,0%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК; у 20/165; 12,1%), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК; у 29/165; 17,6%), дивертикулез толстой кишки (у 19/165; 11,5%), геморрой (у 80/165; 48,5%).

Сравнение больных с эрозивной (ЭРБ) и неэрозивной рефлюксной болезнью показало наличие значительного количества сходных признаков за исключением того, что у больных с ЭРБ по сравнению с пациентами с НЭРБ чаще

выявлялись эпигастральная боль, ГПОД, а также статистически значимый более высокий показатель жесткости печени и больший объем ГЭ-рефлюктата (таблица).

При использовании непрямого сыровоточного St-индекса признаки стеатоза были выявлены у 44 (26,6%) больных. При этом по данным непараметрических параметров St-индекс стеатоза обнаружил прямую корреляцию с УЗ-признаками в режиме серой шкалы (или В-режиме) стеатоза (t-test, $p < 0,001$, $p < 0,001$, Манна – Уитни, $p < 0,001$), по данным ЭСВ (χ^2 , $p < 0,001$), а также со степенью фиброза печени по индексу APRI (χ^2 , $p = 0,003$).

При этом степень фиброза печени по индексу APRI положительно коррелировала со значениями индекса FORNS (коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$, ANOVA, $p < 0,001$, Краскела – Уоллиса, $p < 0,001$) и результатами ЭСВ (коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,003$; Краскела – Уоллиса, $p = 0,011$), а также со степенью эктазии вен таза по данным УЗИ (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,003$; ANOVA, $p = 0,011$; Краскела – Уоллиса, $p = 0,004$) (рис. 1).

Небезынтересным оказалась прямая статистически значимая корреляция стеатоза и фиброза печени со значениями ИМТ и возраста по индексам APRI, FORNS и параметрам ЭСВ (рис. 2).

Оказалось, что выявление наличия и выраженности стеатоза по St-индексу и фиброза печени по ЭСВ у пациентов с ГЭРБ имели статистически значимую прямую корреляцию с такими факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, как ИМТ (χ^2 , $p < 0,001$) и возраст (χ^2 , $p = 0,046$). Изолированное изучение степени стеатоза печени по St-индексу обнаружило прямую корреляцию с мужским полом (χ^2 , $p < 0,001$), дефицитом лактазы (χ^2 , $p < 0,001$), наличием грибковой микробиоты (χ^2 , $p < 0,001$), а также такими патологическими изменениями пищевода, билиарной системы и толстой кишки, как признаки эзофагита по УЗИ-критериям (t-test, $p = 0,001$; $p = 0,002$; Манна – Уитни, $p = 0,002$); наличие желчного сладжа (χ^2 , $p < 0,001$) и полипов желчного пузыря (χ^2 , $p < 0,001$) по УЗИ-критериям; признаки сигмоидита (z-score, $p = 0,048$) по данным колоноскопии, повышение индекса резистентности (ИР) стенки сигмовидной кишки (коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001$) и утолщение стенки ободочной кишки (χ^2 , $p = 0,006$) по УЗИ-критериям.

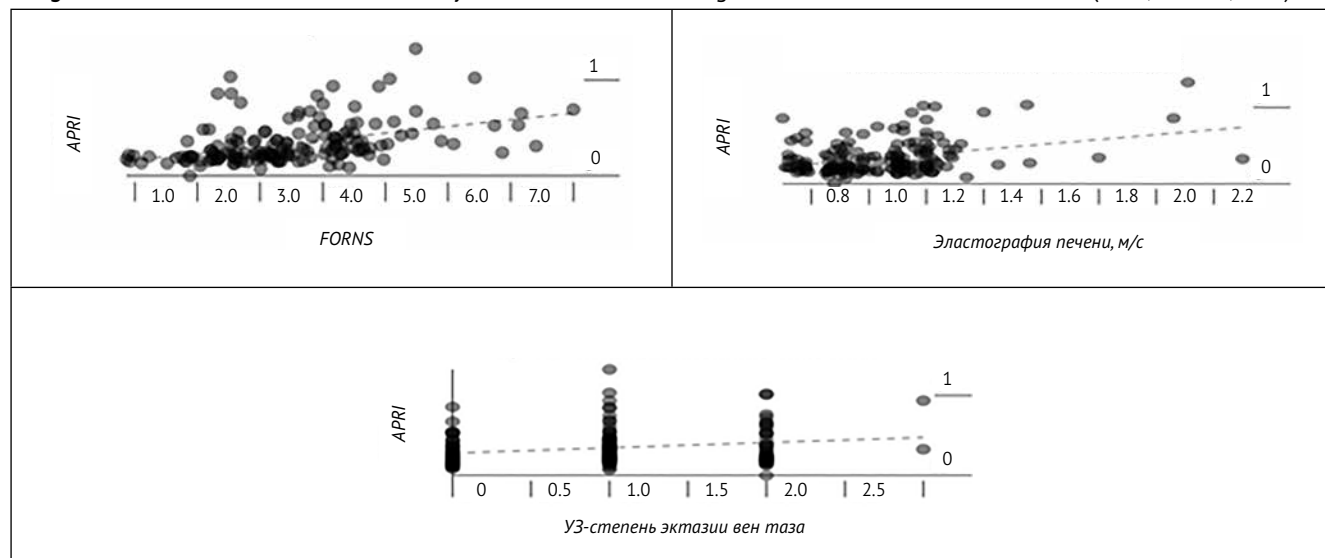
Раздельное определение фиброза печени по индексам APRI и FORNS выявило обратную корреляцию значений APRI с концентрацией витамина D₃ в крови (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,015$) и, наоборот, прямую корреляцию индекса FORNS с объемом ГЭ-рефлюктата (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,028$; Краскела – Уоллиса, $p = 0,041$), признаками повреждения двенадцатиперстной кишки (ANOVA, $p = 0,002$; $p = 0,028$, Краскела – Уоллиса, $p = 0,002$), а также ИР ободочной кишки (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,019$) по результатам УЗИ (рис. 3).

Показатели ЭСВ, имея прямую корреляцию с УЗ-признаками стеатоза (t-test, $p < 0,001$; Манна – Уитни, $p < 0,001$; $p < 0,001$), продемонстрировали сходные с St-индексом прямые коррелятивные связи с СС-де-

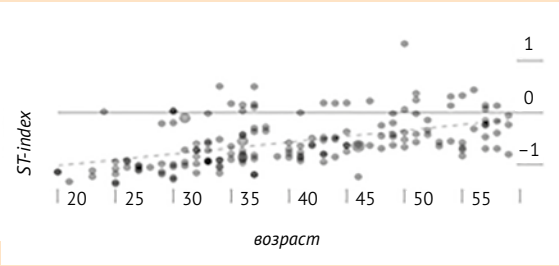
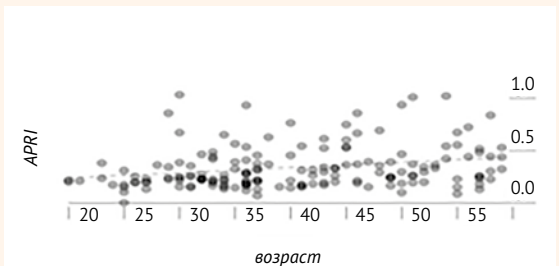
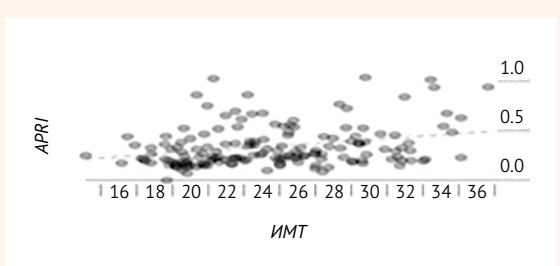
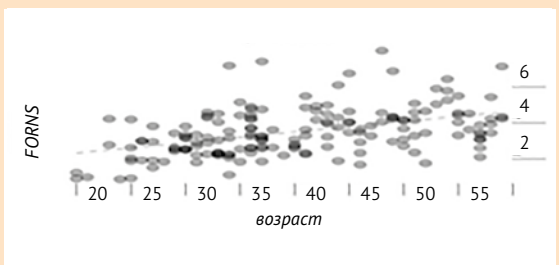
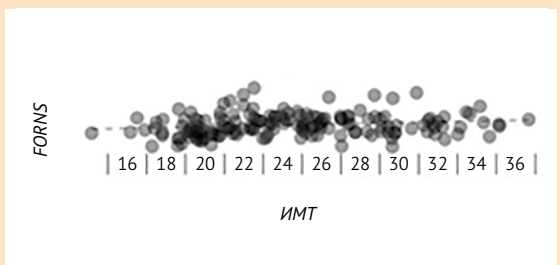
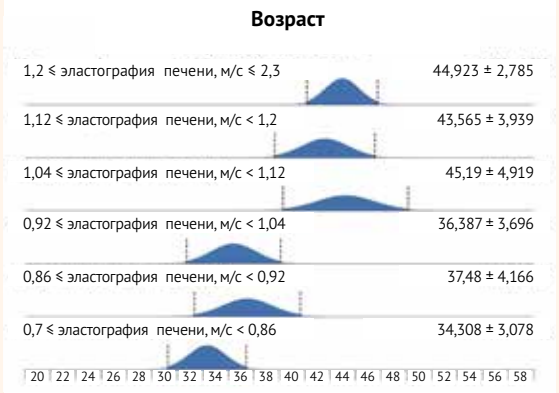
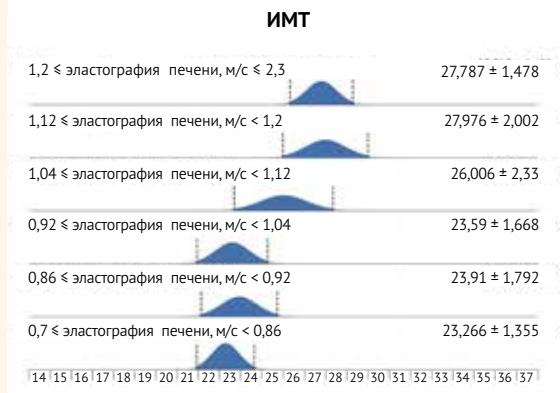
- **Таблица.** Общая характеристика пациентов
- **Table.** General characteristics of patients

Показатель	1-я группа (НЭРБ) n = 113	2-я группа (ЭРБ) n = 52	p
Средний возраст, годы (M ± m)	39,4 ± 2,6	42,4 ± 2,9	0,079
Кислая регургитация	59 (52,2%)	28 (53,8%)	0,845
Эпигастральная боль	66 (58,4%)	39 (75,0%)	0,039
Изжога	78 (69,0%)	35 (67,3%)	0,825
Табакокурение (10 и более сигарет в день)	54 (48,1%)	28 (52,8%)	0,698
Употребление алкоголя (ежедневно)	69 (61,0%)	32 (61,5%)	0,954
Повышенная масса тела	47 (41,6%)	30 (57,7%)	0,054
Дефицит холекальциферола	107 (94,7%)	50 (96,2%)	0,684
Патологический уровень кальпротектина	43 (38,1%)	30 (57,7%)	0,185
Дефицит лактазы СС-генотип	32 (28,3%)	9 (17,3%)	0,128
Дефицит лактазы ТС-генотип	35 (31%)	20 (38,5%)	0,343
Показатель средней жесткости печени, м/с (M ± m)	1,0 ± 0,05	1,2 ± 0,06	0,018
Средний объем ГЭ-рефлюктата, мл (M ± m)	17,3 ± 1,3	22,1 ± 1,9	0,039
ГПОД	20 (17,7%)	22 (42,3%)	0,01
ДГР (исходно определяется)	87 (77,0%)	45 (86,5%)	0,154
Наличие геморроя	46 (40,7%)	24 (46,1%)	0,511
ВЗК	16 (14,2 %)	13 (25,0%)	0,089
Дивертикулез толстого кишечника	12 (10,6%)	7 (13,5%)	0,595

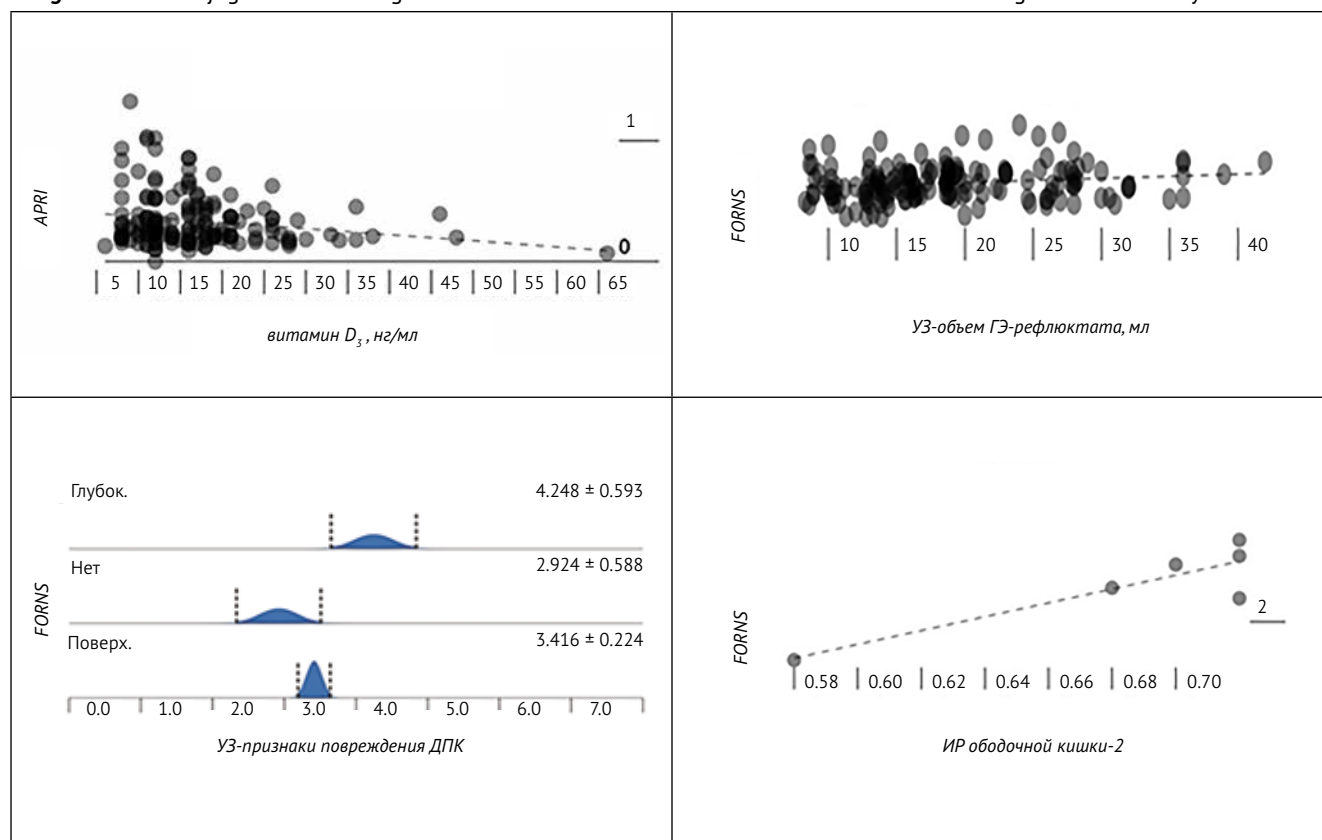
- **Рисунок 1.** Прямая корреляция выраженности фиброза печени по данным неинвазивных методов исследования (APRI, FORNS, ЭСВ)
- **Figure 1.** Direct correlation of the severity of liver fibrosis according to non -invasive research methods (APRI, FORNS, SWE)



- **Рисунок 2.** Зависимость стеатоза и фиброза печени у больных коморбидной ГЭРБ от ИМТ и возраста
- **Figure 2.** The dependence of steatosis and fibrosis of the liver in patients with a comorbid GERB on BMI and AGE

Показатель	Возраст	ИМТ
St-индекс стеатоза	 Коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001, r(165) = 0,493, C = 0,153$	$p < 0,001, r(165) = 0,699, C = 0,153$
Индекс фиброза APRI	 Коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,002, r(165) = 0,234, C = 0,153$	 Коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001, r(165) = 0,270, C = 0,153$
Индекс фиброза FORNS	 Коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,001, r(165) = 0,270, C = 0,153$	 Коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,024, r(165) = 0,176, C = 0,153$
Эластография печени	Возраст  ANOVA, $p < 0,001, F(5, 165) = 7,288, C = 2,271$	ИМТ  ANOVA, $p < 0,001, F(5, 159) = 6,649, C = 2,271$

● **Рисунок 3.** Сопряженность степени фиброза печени по индексам APRI и FORNS с гастроинтестинальными синдромами
 ● **Figure 3.** The conjugation of the degree of fibrosis of the liver on APRI and FORNS indexes with gastrointestinal syndromes



фицитом лактазы ($p = 0,023$; Манна – Уитни, $p = 0,023$), признаками эзофагита (t-test, $p = 0,011$; $p < 0,001$; Манна – Уитни, $p = 0,001$), ГПОД ($p = 0,021$; Манна – Уитни, $p = 0,021$) и желчного сладжа (ANOVA, $p = 0,002$; $p < 0,001$; Краскела – Уоллиса, $p < 0,001$) по данным УЗИ, а также с эндоскопическими признаками эзофагита (t-test, $p = 0,016$) и колита (коэффициент корреляции Пирсона, $p = 0,045$; Манна – Уитни, $p = 0,006$; t-test, $p = 0,030$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациентов с ГЭРБ с коморбидной патологией и подозрением на НАЖБП важна точная оценка стеатоза печени. Индекс стеатоза был разработан отечественными учеными, исходя из результатов исследования DIREG2 [20]. При использовании St-индекса в нашей работе признаки стеатоза были обнаружены у 26,6% больных, преимущественно с ЭРБ, несмотря на имеющееся мнение о невысокой точности выявления неалкогольного стеатогепатита по некоторым биомаркерам крови [21]. Имеются данные о том, что признаки стеатоза, исходя из результатов УЗИ, являются достаточными критериями для диагноза НАЖБП даже при неизмененных биохимических показателях крови, которые не всегда отражают наличие стеатоза печени [22]. Более того, по нашим данным, у пациентов с ГЭРБ показатели, отражающие степень стеатоза по St-индексу, имели положительную корреляцию с данными ЭСВ, что отражает объективное стремление

к повышению эффективности обнаружения «легкого» стеатоза и количественного определения жира на основе анализа радиочастотных сигналов УЗИ [23].

Что касается диагностики фиброза и цирроза, то необходимость неинвазивных инструментов для обнаружения фиброза печени и его степени оправдывают появление терапевтических антифибротических агентов, а также молекулярные перспективы регрессии фиброгенеза и фиброза [4]. Обоснованием применения нами серологического неинвазивного APRI-теста для определения фиброза печени служили данные литературы о его значительной чувствительности (77%) и специфичности (72%) [24]. По нашим данным, промежуточный результат («серая зона») фиброза печени по индексу APRI был определен у 17,0%. Однако, учитывая, что трактовка значений теста APRI позволяет более отчетливо дифференцировать пациентов без фиброза от пациентов с выраженным фиброзом печени, но не может надежно различать промежуточные стадии фиброза [25], мы дополняли определение фиброза индексом FORNS. Данные литературы указывают на то, что совместное применение тестов APRI и индекса FORNS позволяет правильно классифицировать фиброз печени у 81,3% испытуемых [4]. Это нашло подтверждение в нашем исследовании. По данным сочетанного использования индексов APRI и FORNS частота выявления клинически значимого фиброза увеличилась с 17,0 до 26,6%. Необходимо отметить, что оптимальная комбинация биомаркеров, используемых в первичной

медико-санитарной практике, может отличаться от тех, которые используются для оценки биопсии в специализированной практике [26]. Поэтому в клинической работе для подтверждения фиброза и прогнозирования цирроза печени необходимо использование методик ультразвуковой эластометрии, которые обладают большей точностью, чем простые «прямые» биомаркеры крови (включая APRI) [27]. Для выявления фиброза и цирроза во всем мире широко используется измерение жесткости и деформации печени ультразвуковой эластометрией сдвиговой волной. Имеются доказательства высокой информативности параметров, полученных при ЭСВ, сопоставимой с данными биопсии печени [28, 29].

Исходя из значений скорости распространения звуковой волны по ткани печени в режиме реального времени, клинически значимая (2-я) и выраженная (3-я) степени фиброза печени были подтверждены у 23,6% пациентов.

Необходимо отметить, что в генез повреждения печени и развитие фиброза при НАЖБП вовлечена кишечная микробиота [30]. В настоящее время не существует стандарта неинвазивной диагностики желудочно-кишечных заболеваний у пациентов с неспецифическими гастроинтестинальными симптомами. Имея ограничения по чувствительности и специфичности, визуализация является перспективным шагом для выявления локальных неспецифических инфекционных и воспалительных изменений в ЖКТ [31]. УЗИ кишечника необходимо при наличии дрожжеподобных грибов, частота которого в нашем исследовании достигала 44,2%.

Было доказано, что гастроинтестинальное УЗИ в В-режиме с использованием как низкочастотных, так и высокочастотных датчиков является довольно точным инструментом визуализации воспалительных заболеваний кишечника и включает исследование толстой кишки, брыжейки и тонкой кишки [32]. Возможность использовать методики УЗИ доказана для диагностики болезни Крона [33]. Чувствительность и специфичность УЗИ при рецидиве БК оценивались в 94% и 72% соответственно [34].

Особенно актуальной является возможность использовать УЗИ для диагностики синдрома раздраженной кишки (СРК) у пациентов со снижением когнитивных функций [35]. В амбулаторной практике сочетание неинвазивных лабораторных методов, трансабдоминальной сонографии и ЭСВ повышает точность диагностики и может использоваться в качестве скрининговых

тестов [27]. Это касается выявления транссиндромной коморбидности, которая при ГЭРБ проявляется поражением гепатобилиарной зоны, толстой кишки, а также клинико-лабораторными изменениями с повышением грибковой микробиоты, дефицитом холекальциферола, повышенным уровнем кальпротектина, лактазной недостаточностью.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ГЭРБ наблюдалась выраженная коморбидность, включая НАЖБП. Неинвазивные методы диагностики НАЖБП являются способами избегания от неоправданной биопсии.

Степени стеатоза и фиброза печени по данным ЭСВ положительно коррелировали с биохимическими индексами APRI и FORNS.

Стеатоз печени по ST-индексу статистически значимо сопрягался с наличием эзофагита, желчного сладжа, полипов желчного пузыря и утолщением стенки ободочной кишки по УЗ-критериям, сигмоидитом – по данным КС. Стеатоз по УЗ-признакам ассоциировался с мужским полом, увеличением окружности талии, недостаточностью лактазы и дефицитом холекальциферола в крови, наличием дрожжеподобных грибов в кале.

Фиброз печени по индексу FORNS прямо коррелировал с объемом ГЭ-рефлюктата, дуоденитом и толстокишечным повреждением по результатам УЗИ, а по индексу APRI – обратно коррелировал с концентрацией витамина D₃ в крови. Фиброз по критериям ЭСВ значимо сопрягался с наличием ГПОД, желчным сладжем и объемом ГЭ-рефлюктата по УЗИ-критериям; с дефицитом лактазы, а также эзофагитом и колитом по эндоскопическим признакам.

Для выявления стеатоза и фиброза печени методику эластометрии сдвиговой волной можно считать первоочередной, а сыровоточные панели биомаркеров – альтернативными. Комбинация УЗИ ЖКТ и ЭСВ позволяет выявить степень стеатоза и фиброза печени, патологию пищевода, толстой кишки и билиарной системы у больных с коморбидными ГЭРБ и НАЖБП по месту оказания первичной медицинской помощи, что ускорит принятие решений и улучшит исходы заболеваний.



Поступила / Received 27.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 17.08.2022

Список литературы / References

- 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. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-15-21>.
- Gorban V.V., Korochanskaya N.V., Gorban E.V. Pathophysiological aspects of gastroesophageal reflux disease comorbide with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-15-21>.
1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитыи С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых:

- клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
2. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;(67):123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.

3. Gheorghe G., Bungau S., Ceobanu G., Ilie M., Bacalbasa N., Bratu O.G. et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2021;(120):794–803. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.019>.
4. Starekova J., Reeder S.B. Liver Fat Quantification: Where Do We Stand? *Abdom Radiol. (NY)*. 2020;45(11):3386–3399. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02783-1>.
5. Zhou J.-H., Cai J.-J., She Z.-G., Li H.-L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307–1326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>.
6. Tapper E.B., Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(5):274–282. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.10>.
7. Bartolotta T.V., Taibbi A., Randazzo A., Gagliardo C. New frontiers in liver ultrasound: From mono to multi parametricity. *World J Gastrointest. Oncol.* 2021;13(10):1302–1316. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i10.1302>.
8. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;(101):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Стронова О.В., 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>.
10. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
11. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
12. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Ломаиа Е.Г. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению РН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). *Клиническая онкогематология.* 2021;14(2):262–268. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298>.
13. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Morozova E.V., Lomaia E.G. et al. National Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Ph- Negative Myeloproliferative Neoplasms (Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis) (Edition 2020). *Clinical Oncohematology.* 2021;14(2):262–268. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298>.
14. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
15. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
16. Spiceland C.M., Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014–4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>.
17. Maev I.V., Samsonov A.A., Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Pavlov C.S., Vovk E.I. et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Advances in Therapy.* 2020;(37):4627–4640. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01493-w>.
18. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Яковенко Э.П., Зятенкова Е.В. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Профилактическая медицина.* 2019;22(2):82–88. <https://doi.org/10.17116/profmed20192202182>.
19. Drapkina O.M., Shepel R.N., Yakovenko E.P., Zyatenskova E.V. Non-invasive methods for detection of progressive fibrosis in patients with nonalcoholic fat liver disease. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(2):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20192202182>.
20. Ballestri S., Mantovani A., Baldelli E., Lugari S., Maurantonio M., Nascimbeni F. et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010098>.
21. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 75(3):659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.
22. Fang C., Lim A., Sidhu P.S. Ultrasound-based liver elastography in the assessment of fibrosis. *Clinical Radiology.* 2020;75(11):822–831. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.01.005>.
23. Цуканов В.В., Юркина А.С., Ушакова Т.А., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2016;9(2):17–27. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027>.
24. Tsukanov V.V., Yurkina A.S., Ushakova T.A., Blinov D.V. Epidemiological Features of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Novosibirsk (Siberian Federal District): Regional Data of Open Multicenter Prospective Study DIREG 2. *FARMACOECONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2016;(2):17–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2016.9.2.017-027>.
25. Li G., Zhang X., Lin H., Liang L.Y., Wong G.L.H., Wong V.W.S. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J.* 2022;(135):532–546. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002027>.
26. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J.G., Mi Y.Q., de Lédinghen V. et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66(5):1022–1030. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>.
27. Ferraioli G., Beatriz L., Monteiro S. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053–6062. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>.
28. Curry M.P., Afdhal N.H. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: overview of serologic and radiographic tests. *UpToDate.* 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-overview-of-serologic-and-radiographic-tests>
29. Kolhe K.M., Amarapurkar A., Parikh P., Chaubal A., Chauhan S., Khairnar H. et al. Aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI) but not FIB-5 or FIB-4 is accurate in ruling out significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in an urban slum-dwelling population. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6:e000288. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000288>.
30. Ajmera V., Loomba R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Mol Metab.* 2021;(50):101–167. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101167>.
31. Loomba R., Adams L.A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut.* 2020;69(7):1343–1352. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317593>.
32. Морозова Т.Г., Бурсуков А.В., Буверов А.О. Мультипараметрическая эластография. Принципы индивидуального подбора при диффузных заболеваниях печени. *Медицинский совет.* 2017;(15):148–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-148-152>.
33. Morozova T.G., Borsukov A.V., Bueverov A.O. Multiparametric elastography – principles of individual selection in the diffuse liver diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2017;(15):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-148-152>.
34. Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Валеева О.В., Иванова А.Л. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(9):45–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-45-54>.
35. Diomidova V.N., Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Valeeva O.V., Ivanova A.L. Ultrasound hepatic elastography with decaying signal technology allows assessing the degree of steatosis and dynamic monitoring of the effectiveness of NAFLD treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(9):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-45-54>.
36. Caussy C., Tripathi A., Humphrey G., Bassirian S., Singh S., Faulkner C. et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2019;(10):1406. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09455-9>.
37. Frickenstein A.N., Jones M.A., Behkam B., McNally L.R. Imaging Inflammation and Infection in the Gastrointestinal Tract. *Int J Mol Sci.* 2020;(21):243. <https://doi.org/10.3390/ijms21010243>.
38. 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>.
39. Bhatnaga G., Quinn L., Higginson A., Plumb A., Halligan S., Tolan D. et al. Observer agreement for small bowel ultrasound in Crohn's disease:

- results from the METRIC trial. *Abdominal Radiology*. 2020;(45):3036–3045. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02405-w>.
33. Alshammari M.T., Stevenson R., Abdul-Aema B., Zou G., Jairath V., Radford S. et al. Diagnostic Accuracy of Non-Invasive Imaging for Detection of Colonic Inflammation in Patients with Inflammatory

- Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2021;(11):1926. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101926>.
34. Okawa Y. Can irritable bowel syndrome be detected by ultrasound? *Drug Discov Ther*. 2020;14(5):213–217. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03082>.

Вклад авторов:

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

Contribution of the authors:

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

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 УЗИ-диагностики, клиника «Евромед» ООО «Современные диагностические технологии»; 350004, Россия, Краснодар, ул. Калинина, д. 201; 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 УЗИ-диагностики, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2; msgorban@mail.ru

Каменева Елена Сергеевна, 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; главный врач СКАЛ, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корп. 2; Kamenevae@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, 3500063, Russia; 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 LLC "Modern Diagnostic Technologies"; 201, Kalinin St., Krasnodar, 350004, Russia; 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, 3500063, Russia; Doctor of Ultrasound Diagnostics, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Red Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; msgorban@mail.ru

Elena S. Kameneva, 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, 3500063, Russia; the Chief Physician of the SCAL, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Red Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; Kamenevae@mail.ru

Питание пожилых людей в период новой коронавирусной инфекции

С.А. Солгалова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7467-7055>, svetlanassa@mail.ru

С.Г. Кечеджиева, K_Svetlana56@mail.ru

Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), особенно тяжелого течения, чаще наблюдается у пожилых людей, этому во многом способствуют возрастные иммунологические и метаболические изменения, а также полиморбидность. В литературе появляется все больше свидетельств того, как недостаточное питание негативно влияет на функцию иммунной системы, ухудшая защиту от инфекций. Отдельные витамины и микроэлементы играют важную роль в поддержке как врожденной, так и приобретенной иммунной защиты. Многие хронические заболевания, такие как диабет и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста часто ассоциируются с высоким риском недостаточного питания и более плохим прогнозом. Основными причинами недостаточного питания являются ограничение подвижности, катаболические изменения в скелетных мышцах, а также снижение потребления пищи, которые могут дополнительно усугубляться у пожилых людей. В данной статье проанализирована роль состояния питания у пожилых пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Питание является одним из факторов, определяющих состояние здоровья пожилых людей. Ненадлежащее питание способствует прогрессированию многих заболеваний, а также повышает риск неблагоприятных исходов, в том числе при коронавирусной инфекции. Поэтому важно оценивать состояние питания у пациентов, инфицированных COVID-19, на всех этапах лечения. Обязательно обеспечить полноценное питание, которое восполнит дефицит микро-/макронутриентов, прежде всего белка и энергии, необходимых для восстановления организма. Согласно современным рекомендациям в программу ведения пожилых пациентов с COVID-19 необходимо включать мероприятия, направленные на скрининг, профилактику и лечение недостаточности питания.

Ключевые слова: недостаточность питания, коронавирусная инфекция, скрининг, нутритивная поддержка, пероральное энтеральное питание

Для цитирования: Солгалова С.А., Кечеджиева С.Г. Питание пожилых людей в период новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет.* 2022;16(15):144–151. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-144-151>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Nutrition of elderly persons during a new coronavirus infection

Svetlana A. Solgalova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7467-7055>, svetlanassa@mail.ru

Svetlana G. Kechedzhieva, K_Svetlana56@mail.ru

Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

A new coronavirus infection (COVID-19) of a particularly severe course is more often observed in the elderly, this is largely due to age-related immunological and metabolic changes, as well as polymorbidity. In the literature, increasing evidence highlights how malnutrition negatively affects the immune system functionality, impairing protection from infections.

Individual vitamins and trace elements play an important role in supporting both innate and acquired immune defenses. Many chronic diseases such as diabetes and cardiovascular diseases in the elderly are often associated with a high risk of malnutrition and a poorer prognosis. The main causes of malnutrition are limited mobility, catabolic changes in skeletal muscles, as well as a decrease in food intake, which can be further aggravated in the elderly. In this article the role of nutrition of elderly patients in the period of a new coronavirus infection pandemic is analyzed. Nutrition is a determinant of the health status of older persons. Inadequate nutrition contributes to the progression of many diseases, and also increases the risk of adverse outcomes, including coronavirus infection. Therefore, it is important to assess the nutritional status of patients infected with COVID-19 at all stages of treatment. It is imperative to provide adequate nutrition, which will make up for the deficiency of micro- / macronutrients, primarily protein and energy necessary for the recovery of the body.

According to modern recommendations, the management program for elderly patients with COVID-19 should include measures aimed at screening, preventing and treatment of malnutrition.

Keywords: malnutrition, coronavirus infection, screening, nutritive support, oral enteral nutrition

For citation: Solgalova S.A., Kechedzhieva S.G. Nutrition of elderly persons during a new coronavirus infection. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(15):144–151. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-144-151>.

Conflict of interest: the authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка инфекционного заболевания COVID-19, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2. Быстрое распространение болезни привело к тому, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию. Вспышка COVID-19 во многом осложнила человеческую жизнь и поставила новые задачи перед здравоохранением во всем мире, направленные на быструю диагностику и оказание медицинской помощи больным, профилактику инфекции с помощью вакцинации и ограничительных мер, таких как карантин.

Клинические проявления коронавирусной инфекции варьируют от бессимптомной инфекции до развития тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, нарушения свертываемости крови, полиорганной недостаточности и смерти [1].

В исследованиях показано, что для пожилого возраста характерно более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [2, 3]. Такие факторы, как полиморбидность, хроническое вялотекущее воспаление, саркопения и саркопеническое ожирение, недостаточность питания, способствуют повышенному риску осложнений у пожилых людей с COVID-19 [4, 5].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (European Society for clinical nutrition and Metabolism, ESPEN) определила недостаточность питания как патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и изменению компонентного состава организма, уменьшению физического и умственного функционирования, а также к ухудшению прогноза [6]. Недостаточность питания относится к большим гериатрическим синдромам, т. к. ассоциируется с повышенным риском инфекционных осложнений, увеличением числа госпитализаций и смертности, а также является одним из этиопатогенетических факторов старческой астении, приводящей к потере автономности и снижению качества жизни пожилых людей [7, 8].

Недостаточность питания широко распространена среди пациентов пожилого и старческого возраста даже в развитых странах и выявляется в 5–30% случаев. Разброс показателей во многом зависит от методов, применяемых для оценки трофологического статуса пациентов. По данным зарубежных исследований, у 39% госпитализированных пациентов пожилого возраста отмечается риск развития недостаточности питания и у 60% происходит ухудшение трофологического статуса во время госпитализации, что может быть связано с обострением заболевания, побочными эффектами лекарственных препаратов, ухудшением функционального статуса [9, 10]. В российском исследовании распространенность риска развития недостаточности питания среди пожилых людей составляет от 17,3 до 25,8%, а недостаточности питания – 0,3–1,8% [11].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИТАНИЯ И COVID-19

Пожилым возрастом, многими хроническими заболеваниями, такими как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и их сочетания у полиморбидных пациентов очень часто связаны с высоким риском недостаточности питания и неблагоприятных исходов. Пребывание в отделении интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких, снижение подвижности, катаболические изменения (особенно в скелетных мышцах) и сниженное потребление пищи еще больше увеличивают этот риск [12]. G. Recinella et al. в своем исследовании отметили высокую прогностическую значимость трофологического статуса у пожилых пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией. В группе пожилых с недостаточностью питания, гипоальбуминемией и низким индексом массы тела смертность была достоверно выше [13]. В исследовании L. Pironi et al. 50% пациентов старше 65 лет, госпитализированных с COVID-19, страдали недостаточностью питания [14]. Аналогичный результат был зарегистрирован в исследовании, проведенном в Китае [15]. Авторы отмечают, что в группе пациентов с недостаточностью питания чаще выявлялся сахарный диабет, а также более низкие показатели индекса массы тела, окружности голени, сывороточного альбумина. Во многом это связано с тем, что системная воспалительная реакция, возникающая в результате коронавирусной инфекции, приводит к выраженным нарушениям метаболических процессов в виде гиперметаболизма и гиперкатаболизма с распадом тканевых белков. Кроме того, поражение желудочно-кишечного тракта с появлением таких симптомов, как диарея, боль в животе, тошнота, рвота, плохой аппетит, повышает риск развития недостаточности питания у пожилых пациентов с COVID-19. Многие исследователи приходят к выводу о необходимости скрининга недостаточности питания и ее коррекции у пожилых и полиморбидных пациентов [16–18]. L. Di Filippo et al. отмечают важность оценки состояния питания у пациентов с COVID-19 на протяжении всего течения заболевания и после выздоровления в период реабилитации [19]. Так, из 213 пациентов, обследованных через 3 нед. после выздоровления от коронавирусной инфекции, 54,7% были подвержены риску недостаточности питания, а у 30% исследуемых отмечалась потеря веса более чем на 5% от исходной массы тела. В итальянском исследовании среди госпитализированных в отделение реабилитации COVID-19 высокий риск недостаточности питания выявлялся у 45% пациентов, умеренный риск – у 26% [20].

ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ

ESPEN рекомендует проводить диагностику и лечение недостаточности питания при ведении пациентов с COVID-19 для улучшения как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза. В практическом руководстве по питанию пациентов с COVID-19 ESPEN отмечается необходимость проведения скрининга недостаточности питания лицам пожилого возраста и наличием полимор-

- **Таблица 1.** Валидированные инструменты скрининга недостаточности питания (по материалам клинических рекомендаций «Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста» [21])
- **Table 1.** Validated Nutrition Failure Screening Tools (based on clinical recommendations “Nutritional failure (malnutrition) in elderly and senile patients” [21])

Название	Область применения	Комментарий
Краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment – MNA)	Все условия оказания гериатрической помощи, включая дома престарелых и уход на дому, проведение КГО. Может быть использована для оценки риска развития недостаточности питания, оценки эффективности вмешательств по коррекции недостаточности питания	Наиболее распространенный скрининговый диагностический инструмент. Состоит из 2 частей: скрининговой и полной, которая заполняется при положительных результатах скрининга. Помимо стандартных скрининговых показателей (ИМТ, снижение массы тела, сниженный уровень потребления пищи, заболевания), включает гериатрические синдромы, способствующие развитию недостаточности питания – иммобилизацию и депрессию. Показатель 17–23,5 балла свидетельствует о риске недостаточности питания, а <17 баллов – о недостаточности питания
Универсальный скрининг недостаточности питания (Malnutrition Universal Screening Tool – MUST)	Скрининг недостаточности питания у лиц, проживающих дома. Рекомендуется ввиду низкой вероятности наличия искажающих факторов у данной категории пациентов	Основан на взаимосвязи между недостаточностью питания и нарушением функционирования. 1 балл – средний риск недостаточности питания; ≥2 балла – высокий риск недостаточности питания
Скрининг нутритивного риска (Nutritional Risk Screening 2002 – NRS-2002)	Скрининг недостаточности питания у госпитализированных пациентов	Учитывает тяжесть состояния госпитализированного пациента. 3 и более баллов – нутритивный риск, составляется план нутритивной поддержки. Менее 3 баллов – еженедельная оценка. Если планируется большое оперативное вмешательство, обсуждается превентивный план нутритивной поддержки

Примечание. КГО – комплексная гериатрическая оценка, ИМТ – индекс массы тела.

бидной патологии с помощью критериев MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) для амбулаторных пациентов или NRS-2002 (Nutritional risk screening) для госпитализированных пациентов.

Инструменты скрининга недостаточности питания, валидированные для российской популяции, представлены в *табл. 1*.

Поскольку недостаточность питания определяется не только низкой массой тела, но и неспособностью сохранить правильную структуру тела и массу скелетных мышц, людей с ожирением следует обследовать в соответствии с теми же критериями [22]. Российские специалисты рекомендуют проводить активное выявление синдрома недостаточности питания у пациентов пожилого и старческого возраста независимо от диагноза, включая пациентов с избыточной массой тела и ожирением, с целью своевременной диагностики недостаточности питания. Скрининг недостаточности питания должны проводить все специалисты здравоохранения, участвующие в профилактике, лечении, реабилитации и уходе за лицами пожилого и старческого возраста [21].

Для диагностики недостаточности питания, кроме положительного результата по данным скрининга (MUST и NRS-2002), необходимо наличие одного фенотипического и одного этиологического критерия недостаточности питания. Фенотипические и этиологические критерии недостаточности питания представлены в *табл. 2* [23].

- **Таблица 2.** Фенотипические и этиологические критерии недостаточности питания

- **Table 2.** Phenotypic and Etiological Criteria for Malnutrition

Фенотипические критерии	
Потеря массы тела, %	>5% в течение предшествующих 6 мес. или >10% за период более 6 мес.
Низкий индекс массы тела, кг/м ²	<20, если пациент младше 70 лет <22, если пациент старше 70 лет Для лиц азиатской расы: <18,5, если пациент младше 70 лет <20, если пациент старше 70 лет
Сниженная мышечная масса	По данным анализа состава тела
Этиологические критерии	
Снижение объема потребляемой пищи или нарушение ее усвоения	<50% от энергетических потребностей >1 нед. или любое снижение >2 нед. или любая хроническая патология желудочно-кишечного тракта, которая может негативно сказываться на потреблении и усвоении пищи
Воспаление	Заболевание/травма в острой фазе или хроническая патология, сопровождающаяся воспалительной реакцией

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Оценка степени тяжести недостаточности питания основывается на антропометрических и лабораторных методах исследования.

Пациенты с диагностированным дефицитом питания нуждаются в обязательной коррекции нутритивного статуса.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ И COVID-19

Нутритивная поддержка должна быть частью плана ведения пациентов старшей возрастной группы. Оптимальным методом определения истинной потребности в энергии является метод непрямой калориметрии с помощью метаболога. Однако, при массовом поступлении пациентов, загруженности персонала рекомендуется использовать расчетный метод. Энергетическая ценность рациона для пожилых пациентов составляет 30 ккал на кг массы тела в сутки. Эта величина должна быть индивидуально скорректирована с учетом статуса питания, уровня физической активности и переносимости заболевания. Если выбрана стратегия набора массы тела, расчет необходимо проводить на идеальную или рекомендуемую массу тела. Калорийность рациона должна повышаться постепенно в течение 3–5 дней в связи с высоким риском развития синдрома возобновленного питания [24]. Потребность в белке для пожилых пациентов составляет 1,2–1,5 г/кг массы тела в сутки, при условии, что скорость клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин/1,73 м². В случаях тяжелого течения заболевания у пациента с недостаточностью питания количество белка может быть увеличено до 2,0 г/кг массы тела в сутки [25]. Потребность в жирах и углеводах определяется из расчета общего содержания энергии в соотношении 30:70 (у пациентов без дыхательной недостаточности) и 50:50 (у пациентов с респираторной поддержкой).

Что касается витаминов и микроэлементов, рекомендуется восполнять их дефицит с помощью пищевых добавок или лекарственных средств, если этот дефицит подтвержден клиническими или лабораторными данными. В других случаях содержание микронутриентов в ежедневном рационе лиц пожилого и старческого возраста должно соответствовать нормам физиологических потребностей [26]. В табл. 3 приведены нормы физиологических потребностей в витаминах и минеральных веществах для лиц старше 65 лет в сутки по данным методических рекомендаций «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [27].

При коронавирусной инфекции легкого течения и пневмонии без дыхательной недостаточности нутритивную поддержку целесообразно проводить диетическим питанием. В тех случаях, когда диетическое питание не эффективно, рекомендуется применять пероральное энтеральное питание (ПЭП) с помощью специализированных смесей с целью повышения энергетической и пищевой ценности рациона. Специалисты Российской ассоциации геронтологов и гериатров рекомендуют назначать

● **Таблица 3.** Нормы физиологических потребностей в витаминах и минеральных веществах для лиц старше 65 лет в сутки

● **Table 3.** Physiological Requirements for Vitamins and Minerals for Persons over 65 years per day

Показатель	Мужчины	Женщины
Витамины		
Витамин С, мг	100	100
Витамин В1, мг	1,5	1,5
Витамин В2, мг	1,8	1,8
Витамин В6, мг	2,0	2,0
Ниацин, мг	20	20
Витамин В12, мкг	3,0	3,0
Фолаты, мкг	400	400
Пантотеновая кислота, мг	5,0	5,0
Биотин, мкг	50	50
Витамин А, мкг рет. экв.	900	800
Бета-каротин, мг	5,0	5,0
Витамин Е, мг ток. экв.	15	15
Витамин К, мкг	120	120
Витамин D, мкг	20	20
Минеральные вещества		
Кальций, мг	1200	1200
Фосфор, мг	700	700
Магний, мг	420	420
Калий, мг	3500	3500
Натрий, мг	1300	1300
Хлориды, мг	2300	2300
Железо, мг	10	18
Цинк, мг	12	12
Йод, мкг	150	150
Медь, мг	1,0	1,0
Марганец, мг	2,0	2,0
Селен, мкг	70	55
Хром, мкг	40	40
Молибден, мкг	70	70
Фтор, мг	4,0	4,0

препараты ПЭП всем госпитализированным пациентам пожилого и старческого возраста с недостаточностью питания или риском ее развития с целью снижения риска осложнений и частоты повторных госпитализаций.

Если не удастся реализовать полноценный пероральный прием смесей, переходят на энтеральное зондовое

питание (ЭЗП) через назогастральный зонд. Если ЭЗП не обеспечивает 60% суточной потребности, имеется риск аспирации, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, переходят на парентеральное питание. Кроме того, у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 ЭЗП рекомендуют начинать без промедлений в тех случаях, когда пероральное питание невозможно в течение 3 дней, либо покрывает менее половины энергетической потребности на протяжении >1 нед. [28].

Следует отметить, что положение на животе не является противопоказанием для проведения энтерального питания. При проведении энтерального питания в позиции головной конец кровати должен быть приподнят не менее чем на 10–25 °С, чтобы снизить риск аспирации желудочного содержимого.

Российские эксперты и ESPEN рекомендуют назначать смеси перорального энтерального питания, которые обеспечивают поступление в организм энергии не менее 400 ккал и белка, не менее 20 г/сут на срок не менее 1 мес., т. е. прием смесей должен продолжаться и на этапе реабилитации. Оценивать эффективность и ожидаемую пользу препаратов ПЭП необходимо один раз в месяц [29].

Реабилитационные мероприятия имеют решающее значение для эффективного завершения процесса выздоровления и восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции. Диетотерапия является одним из основных методов реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Направлена она на повышение иммунологической реактивности организма, разрешение воспалительного процесса, снижение интоксикации, побочного действия антибактериальных, противовоспалительных лекарственных препаратов. В методических рекомендациях под редакцией В.А. Тутельяна и соавт. [30] сформулированы основные принципы диетотерапии:

1. Повышение иммунологической реактивности организма достигается путем обеспечения полноценного и разнообразного питания с введением достаточного количества белков, жиров, углеводов, витаминов (витамины А, D, С, группы В, β-каротин), минеральных веществ (кальций, магний, фосфор), микроэлементов (цинк, селен и др.).
2. Противовоспалительный эффект обеспечивается ограничением легкоусвояемых углеводов, поваренной соли до 4–6 г и увеличением продуктов богатых солями кальция.
3. Для уменьшения интоксикации в рацион вводится достаточное количество витаминов (витамины С, РР) и жидкости (1500–1700 мл).
4. Диета, обогащенная витамином А и β-каротином, способствует регенерации дыхательных путей.
5. В рацион включаются продукты богатые витаминами группы В (мясо, рыба, отвар пшеничных отрубей и др.), что препятствует подавлению микрофлоры кишечника в результате применения антибиотиков, а также вводятся продукты, богатые никотиновой кислотой, обладающие сосудорасширяющим действием на легочные сосуды и уменьшающие бронхоспазм.

6. Рекомендуется дробный режим питания, включающий 4–6-разовый прием пищи. Последний прием пищи не позднее чем за 2–3 ч до сна.

В табл. 4 представлены пищевые продукты – источники основных макро- и микронутриентов.

Пациентам с потерей мышечной массы, недостаточно-стью питания или риском ее возникновения необходима коррекция белкового состава диеты за счет обогащения ее легкоусвояемым белком и назначения высокобелковых смесей ПЭП. При отсутствии противопоказаний для обеспечения оптимального функционирования желудочно-кишечного тракта предпочтительны продукты ПЭП, содержащие пищевые волокна. ПЭП обладают высокой питательной ценностью и разработаны специально для обеспечения ежедневной потребности в нутриентах, когда обычной диеты для этого не хватает. Препараты ПЭП различаются по консистенции, объему, составу, калорийности и вкусу. Выделяют ПЭП с высоким содержанием белка – гипернтрогенные, в которых он составляет ≥20% калорийности, и с высоким содержанием калорий – гиперкалорические, содержащие >1 ккал на 1 мл. Рекомендуется назначать препараты ПЭП, обеспечивающие поступление в организм энергии не менее 400 ккал/сут и белка ≥20% энергетической ценности [31, 32]. Как правило, смеси используют в качестве дополнения к основному рациону на завтрак или полдник в перерывах между основными приемами пищи. Выпивать смесь необходимо медленно, маленькими глотками или через трубочку по 100–200 мл в течение 1 ч.

Учитывая широкое распространение дефицита витамина D среди пациентов пожилого и старческого возраста, российские специалисты рекомендуют дополнительно принимать витамин D в дозировке не менее 2000 МЕ/сут в качестве дополнительной меры поддержки в процессе реабилитации после COVID-19. Прием витамина в данной дозировке возможен при отсутствии данных о подтверждении дефицита витамина D у пациента [30]. Лечение дефицита витамина D рекомендуется проводить колекальциферолом в дозе, зависящей от исходного уровня 25(ОН) D в сыворотке крови. Дозы колекальциферола, необходимые для коррекции дефицита и недостаточности витамина D, представлены на рисунке в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [33].

В период распространения коронавирусной инфекции противоэпидемические ограничительные мероприятия – карантин и самоизоляция, способствуют сдерживанию инфекции и уменьшению риска инфицирования особенно лиц, находящихся в группе риска по COVID-19. Длительное пребывание дома, как правило, сопровождается снижением физической активности и уменьшением расхода энергии, что может привести к набору веса, уменьшению массы, силы мышц и формированию саркопенического ожирения, обострению хронических заболеваний [34]. Для нивелирования негативных последствий ограничительных мер и поддержания энергетического равновесия необходимо увеличить физическую активность [35]. Пожилым рекомендуется выполнять аэробные упражнения умеренной интенсивности, упражнения на равновесие и координацию [36]. Примерами таких

- **Таблица 4.** Перечень пищевых продуктов, являющихся основными источниками макро- и микронутриентов
- **Table 4.** List of Foods - the Main Sources of Macro- and Micronutrients

Нутриент	Источник
Белок	Мясо и мясопродукты (говядина, курица, свинина нежирная, печень говяжья, мясные консервы), рыба и морепродукты (треска и другая рыба, кальмары, рыбные консервы), яйца, сыр, молочная продукция (молоко, кисломолочные продукты – творог, сыр), горох, фасоль, хлеб
Жир	Мясопродукты (колбаса вареная, сосиски, сардельки, варено-копченые и сырокопченые колбасы), молоко и молочные продукты (сметана, творог), масло сливочное, майонез
Полиненасыщенные жирные кислоты	Растительные масла (подсолнечное, оливковое, соевое, рапсовое и др.), сельдь, скумбрия, лосось, форель, рыбий жир
Сложные углеводы (пищевые волокна)	Крупы (гречневая, овсяная), отруби, хлеб цельнозерновой, овощи, бобовые, фрукты
Витамин С	Шиповник, перец сладкий, капуста брюссельская, цветная, белокочанная (в том числе квашеная), томаты, смородина черная, листовые салаты, цитрусовые
Витамин В1	Хлеб (особенно из муки грубого помола), бобовые, крупы (гречневая, овсяная, пшенная), свинина, печень говяжья, дрожжи пекарские
Витамин В2	Крупа гречневая и овсяная, молоко и кисломолочные продукты, печень говяжья, сыр, творог, яйца, рыба, мясо, птица, пекарские дрожжи
Витамин В6	Мясо, печень говяжья, птица, бобовые, крупы, овсяные хлопья, хлеб, пекарские дрожжи
Фолиевая кислота	Салат зеленый, цветная капуста, спаржа, шпинат, печень говяжья, сыр, грибы, орехи
Витамин В12	Печень, субпродукты мясные (почки, сердце), мясо, яйца
Биотин	Яйцо куриное, печень говяжья, сыр, пшеничные отруби, пекарские дрожжи, орехи
Витамин А	Рыбий жир, масло сливочное, яйца, печень говяжья
Витамин Е	Масла растительные (подсолнечное, кукурузное, соевое, рапсовое и др.), орехи (миндаль, лесной орех, арахис, грецкие орехи), бобовые
Витамин D	Печень трески, рыба, масло сливочное, яйца
Кальций	Молоко и кисломолочные продукты, творог, сыр
Фосфор	Сыр, творог, мясо, птица, рыба, крупы, бобовые
Калий	Картофель, сухофрукты (изюм, курага, инжир, чернослив), бобовые, орехи, яблоки
Магний	Бобовые, хлеб с отрубями, орехи, сухофрукты (курага, чернослив, инжир)
Железо	Все виды мяса, печень говяжья, грибы
Цинк	Печень говяжья, мясо, сыр, бобовые, орехи
Йод	Морская рыба и морепродукты, морская капуста
Марганец	Овсяная крупа, фасоль, сыр, хлеб пшеничный, орехи, мясо, шпинат, горький шоколад
Селен	Макаронные изделия из пшеницы твердых сортов, мясо, морская рыба и морепродукты, хлебобулочные изделия, чеснок, желток

- **Рисунок.** Дозы колекальциферола для коррекции дефицита и недостаточности витамина D

- **Figure.** Doses of Cholecalciferol to Correct Vitamin D Deficiency

Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл) 50 000 МЕ ежедневно в течение 8 нед. внутрь или 8 000 МЕ в день – 8 нед. внутрь
Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 20–29 нг/мл) 50 000 МЕ ежедневно в течение 4 нед. внутрь или 8 000 МЕ в день – 4 нед. внутрь
Поддержание уровня витамина D > 30 нг/мл 1 000–2 000 МЕ ежедневно внутрь

упражнений являются: ходьба, подъем по лестнице, балансирование на одной ноге, тандемная ходьба, упражнения с небольшим весом, йога [37]. Пожилым пациентам с ожирением допускается ограничение калорийности рациона, примерно на 500 ккал меньше расчетной потребности, при достаточном потреблении белка не менее 1 г/кг массы тела в сутки [38]. Всем лицам пожилого и старческого возраста важно соблюдать достаточный питьевой режим с целью предотвращения развития обезвоживания. Женщинам необходимо выпивать не менее 1,6 л жидкости ежедневно, мужчинам – не менее 2,0 литров (при отсутствии противопоказаний) [39]. В рацион питания рекомендуется включать все основные продукты: хлеб с добавлением ржаной и цельнозерновой муки, крупы и макарон-

ные изделия, молочные продукты, мясо, птицу, рыбу, растительные масла, яйца 2–3 раза в неделю, овощи и фрукты не менее 400 г/сут. Питание должно быть максимально разнообразным, содержащим основные источники белков, жиров, углеводов и микронутриентов.

Из способов приготовления блюд предпочтительнее использовать отваривание, тушение, запекание, приготовление на пару. Режим питания для пожилых должен состоять из трех основных приемов пищи и двух перекусов. Необходимо ограничить потребление продуктов, содержащих сахар, соль, транс-изомеры жирных кислот, например: кондитерские изделия, колбасы, чипсы, фастфуд, т. к. только здоровое, сбалансированное питание способствует нормальному функционированию иммунной системы [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика, лечение и профилактика нарушений трофологического статуса у пожилых пациентов рассматривается как один из основных методов лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Нутритивная терапия должна входить в план комплексного лечения с учетом потребностей ослабленных и полиморбидных пациентов пожилого возраста. Оптимальное питание является важной стратегией для смягчения последствий коронавирусной инфекции и поддержания здоровья пожилых в период пандемии COVID-19. 

Поступила / Received: 22.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised: 31.03.2022

Принята в печать / Accepted: 04.04.2022

Список литературы / References

- Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C., Zhang J., Zhao C. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1902–1914. <https://doi.org/10.1002/jmv.25884>.
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Porcheddu R., Serra C., Kelvin D., Kelvin N., Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARSCOV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(2):125–128. <https://doi.org/10.3855/jidc.12600>.
- Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80:14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>.
- Hussain A., Mahawar K., Xia Z., Yang W., El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):295–300. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>.
- Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.
- Agarwal E., Miller M., Yaxley A., Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas.* 2013;76(4):296–302. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.013>.
- Volkert D., Beck A.M., Cederholm T., Cruz-Jentoft A., Goisser S., Hooper L. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10–47. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>.
- Pilgrim A.L., Baylis D., Jameson K.A., Cooper C., Sayer A.A., Robinson S.M., Roberts H.C. Measuring appetite with the simplified nutritional appetite questionnaire identifies hospitalised older people at risk of worse health outcomes. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(1):3–7. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0533-9>.
- Quarleri L., Cappello S., Turri A., Rondonelli M., Caccialanza R. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA(R). *Clin Nutr.* 2016;35(6):1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.008>.
- Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarian E.A., Onuchina J.S. et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging.* 2018;13(3):251–259. <https://doi.org/10.2147/CIA.S153389>.
- Gomes F., Schuetz P., Bounoure L., Austin P., Ballesteros-Pomar M., Cederholm T. et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;37(1):336–353. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>.
- Recinella G., Marasco G., Serafini G., Maestri L., Bianchi G., Forti P., Zoli M. Prognostic role of nutritional status in elderly patients hospitalized for COVID-19: A monocentric study. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(12):2695–2701. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01727-5>.
- Pironi L., Sasdelli A.S., Ravaioli F., Baracco B., Battaiola C., Bocedi G. et al. Malnutrition and nutritional therapy in patients with SARS-CoV-2 disease. *Clin Nutr.* 2021;40(3):1330–1337. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.021>.
- Li T., Zhang Y., Gong C., Wang J., Liu B., Shi L., Duan J. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):871–875. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0642-3>.
- Zhao X., Li Y., Ge Y., Shi Y., Lv P., Zhang J. et al. Evaluation of Nutrition Risk and Its Association With Mortality Risk in Severely and Critically Ill COVID-19 Patients. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;45(1):32–42. <https://doi.org/10.1002/jpen.1953>.
- Zhang P., He Z., Yu G., Peng D., Feng Y., Ling J. et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2021;40(2):534–541. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.051>.
- Li G., Zhou C.L., Ba Y.M., Wang Y.M., Song B., Cheng X.B. et al. Nutritional risk and therapy for severe and critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective observational study. *Clin Nutr.* 2021;40(4):2154–2161. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.040>.
- Di Filippo L., De Lorenzo R., D'Amico M., Sofia V., Roveri L., Mele R. et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2021;40(4):2420–2426. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.043>.
- Brugliera L., Spina A., Castellazzi P., Cimino P., Arcuri P., Negro A. et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):860–863. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0664-x>.
- Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., Стародубова А.В., Погожева А.В. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;1(1):15–34. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>.
- Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., Стародубова А.В., Погожева А.В. et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;1(1):15–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>.
- Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
- Cederholm T., Jensen G.L., Correia M.I.T.D., Gonzalez M.C., Fukushima R., Higashiguchi T. et al. GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition.* 2019;38(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
- Alix E., Berrut G., Bore M., Bouthier-Quintard F., Buia J.M., Chlala A. et al. Energy requirements in hospitalized elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(7):1085–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01236.x>.
- Bauer J., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542–559. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>.
- Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В.М. и др. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. *Клиническое питание и метаболизм.* 2020;1(2):56–91. <https://doi.org/10.17816/clinutr42278>.
- Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В.М. et al. Nutritional Support for Patients with COVID-19 Coronavirus Infection. *Clinical nutrition and metabolism.* 2020;1(2):56–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinutr42278>.

27. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Аксенов И.В., Батулин А.К., Бессонов В.В. Воробьева В.М. и др. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 72 с. Режим доступа: https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Aksekov I.V., Baturin A.K., Bessonov V.V., Vorobeva V.M. et al. *Norms of physiological needs for energy and food substances for various population groups of the Russian Federation*. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2021. 72 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979.
28. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L., Austin P., Ballesteros-Pomar M., Cederholm T., Fletcher J. et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;(37):336–353. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>.
29. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Версия 14 (27.12.2021). Режим доступа: https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary methodological recommendations "Prevention, Diagnosis and Treatment of a New Coronavirus Infection (COVID-19)"*. Version 14 (27.12.2021). (In Russ.) Available at: https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.
30. Тутельян В.А., Никитин М.В. (ред.). *Санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших COVID-19. Методические рекомендации*. М.; 2021. 40 с. Режим доступа: https://www.nmicrk.ru/upload/patsients/covid19/mr_san-kur_lechenie_pats_COVID-19.pdf. Tutelyan V.A., Nikitin M.V. *Spa treatment of patients who have undergone COVID-19. Methodological recommendations*. Moscow; 2021. 40 p. (In Russ.) Available at: https://www.nmicrk.ru/upload/patsients/covid19/mr_san-kur_lechenie_pats_COVID-19.pdf.
31. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(26(5)):4487. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4487>. Bubnova M.G., Shliakhto E.V., Aronov D.M., Belevskii A.S., Gerasimenko M.Yu., Glezer M.G. et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(26(5)):4487. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4487>.
32. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., Мильто А.С., Наумов А.В., Стражеско И.Д. и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. *Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2601>. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Aleksanyan L.A., Milto A.S., Naumov A.V., Strazhesko I.D. et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. *Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2601. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2601>.
33. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации*. М.; 2015. 75 с. Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>. Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Clinical guidelines*. Moscow; 2015. 75 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf>.
34. Chew H.S.J., Lopez V. Global impact of COVID-19 on weight and weight-related behaviors in the adult population: a scoping review. *Int J Environ Res Publ Health*. 2021;(18(4)):1876. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041876>.
35. Sepulveda-Loyola W., Rodriguez-Sanchez I., Perez-Rodriguez P., Ganz F., Torralba R., Oliveira D.V. et al. Impact of social isolation due to COVID-19 on health in older people: mental and physical effects and recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):938–947. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1469-2>.
36. Hanifi R., Lambert V., Alkandari J.R., Khan S., Bull F., Oja P. et al. *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: World Health Organization; 2010. 58 p. Available at: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/016/375/original/9789244599976_rus.pdf?1389768711.
37. Chen P., Mao L., Nassif G.P., Harmer P., Ainsworth B.E., Li F. Coronavirus disease (COVID-19): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*. 2020;9(2):103–104. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.001>.
38. Mathus-Vliegen E.M., Basdevant A., Finer N., Hainer V., Hauner H., Micic D. et al. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts*. 2012;5(3):460–483. <https://doi.org/10.1159/000341193>.
39. Volkert D., Beck A.M., Cederholm T., Cruz-Jentoft A., Goisser S., Hooper L. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10–47. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>.
40. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батулин А.К., Вараева Ю.Р., Воробьева В.М., Гмошинская М.В. и др. *Методические рекомендации МР 2.3.0171-20 «Специализированный рацион питания для детей и взрослых, находящихся в режиме самоизоляции или карантина в домашних условиях в связи с COVID-19»* (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.04.2020). Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73866661>. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Baturin A.K., Varava Yu.R., Vorobeva V.M., Gmshinskaya M.V. et al. *Methodological recommendations MR 2.3.0171-20 "Specialized Diet for Children and Adults in the Mode of Self-isolation or Quarantine at Home in connection with COVID-19"* (Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 10.04.2020). (In Russ.) Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73866661/>.
41. Zabetakis I., Lordan R., Norton C., Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020;19(12(5)):1466. <https://doi.org/10.3390/nu12051466>.

Информация об авторах:

Солгалова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, реабилитации с курсом гериатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; svetlanassa@mail.ru

Кечеджиева Светлана Геннадьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, реабилитации с курсом гериатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; K_Svetlana56@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Solgalova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Rehabilitation with the course of Geriatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Svetlanassa@mail.ru

Svetlana G. Kechedzhieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Rehabilitation with the course of geriatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; K_Svetlana56@mail.ru

Оценка эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: данные российской университетской клиники

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, О.В. Левченко, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов✉, phlppsokolov@gmail.com,

А.К. Фоменко, М.К. Девкота, Н.Г. Андреев, А.В. Заборовский, Д.И. Шефер

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

Резюме

Введение. Известно, что применение ремдесивира у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 способствует улучшению прогноза заболевания. Однако данных об эффективности и безопасности применения ремдесивира у российского контингента пациентов недостаточно.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ремдесивира у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено сравнительное проспективное исследование в двух параллельных группах. В исследование были включены 300 пациентов с диагнозом COVID-19 (1–3-я степень тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии), которых разделили на две группы ($n = 150$ в каждой) в зависимости от назначения ремдесивира. Эффективность лечения оценивалась по регистрации случаев негативной динамики заболевания и неблагоприятных исходов. Безопасность терапии оценивалась по гепатотоксичности и нефротоксичности.

Результаты. Пациентов, принимавших ремдесивир, значительно реже переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 0,3884, 95% ДИ: 0,1645–0,9175) и на искусственную вентиляцию легких (ОШ 0,3830, 95% ДИ: 0,1539–0,9527). Терапия ремдесивиром не оказывала достоверного влияния на частоту летальных исходов (ОШ 0,4932, 95% ДИ: 0,08897–2,7346) и развитие осложнений (ОШ 0,4391, 95% ДИ: 0,1623–1,1879), включая острый респираторный дистресс-синдром (ОШ 0,3919, 95% ДИ: 0,07483–2,0524). Длительность госпитализации достоверно короче у пациентов 1-й группы – 12,2533 дня (95% ДИ: 11,4101–13,0966) в сравнении со 2-й группой – 14,5267 дня (95% ДИ: 13,5125–15,5408). Отмечены гепатотоксичность на фоне приема ремдесивира (ОШ 1,5376, 95% ДИ: 0,8035–2,9426), нефротоксичность (ОШ 1,6338, 95% ДИ: 0,522–5,1141), однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Выводы. Добавление ремдесивира в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 улучшало течение заболевания, снижая риски перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также назначения искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, ремдесивир, летальность

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность своим уважаемым коллегам из Клинического центра COVID-19 Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова за самоотверженный труд в борьбе с пандемией COVID-19 и за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Для цитирования: Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К., Андреев Н.Г., Заборовский А.В., Шефер Д.И. Оценка эффективности и безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: данные российской университетской клиники. *Медицинский совет.* 2022;16(15):152–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-152-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19: data from a Russian university clinic

Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov✉, phlppsokolov@gmail.com, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota, Nikolai G. Andreev, Andrew V. Zaborovsky, Dana I. Shefer
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. The use of remdesivir in patients with the new coronavirus infection COVID-19 is known to improve the prognosis of the disease. But there is not enough data on efficacy and safety of remdesivir use in patients from Russia.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19.

Materials and methods. A comparative prospective study was conducted in two parallel groups. The study enrolled 300 patients diagnosed with COVID-19 (grade 1–3 severe pneumonia according to CT scan), who were divided into two groups ($n = 150$ in each) according to the prescription of remdesivir. Treatment efficacy was assessed by recording cases of disease progression and adverse outcomes. The safety of therapy was assessed by hepatotoxicity and nephrotoxicity.

Results. Patients receiving remdesivir were significantly less likely to be transferred to the intensive care unit (OR 0.3884, 95% CI: 0.1645–0.9175) and to be on artificial ventilation (OR 0.3830, 95% CI: 0.1539–0.9527). Treatment with remdesivir had no significant effect on mortality (OR 0.4932, 95% CI: 0.08897–2.7346) and complications (OR 0.4391, 95% CI: 0.1623–1.1879), including acute respiratory distress syndrome (OR 0.3919, 95% CI: 0.07483–2.0524). The duration of hospitalization was significantly shorter in group 1 patients – 12.2533 days (95% CI: 11.4101–13.0966) compared to group 2 – 14.5267 days (95% CI: 13.5125–15.5408). Hepatotoxicity with remdesivir (OR 1.5376, 95% CI: 0.8035–2.9426), nephrotoxicity (OR 1.6338, 95% CI: 0.522–5.1141) were noted, but no statistically significant difference was found ($p > 0.05$).

Conclusions. The addition of remdesivir to the basic regimen of patients with new coronavirus infection COVID-19 improved the course of the disease, reducing the risks of patients being transferred to the intensive care unit and of receiving artificial ventilation.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, remdesivir, mortality

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to their distinguished colleagues at the COVID-19 Clinical Centre of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry for their dedicated work in combating the COVID-19 pandemic and for their assistance in conducting this study.

For citation: Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Levchenko O.V., Andreev D.N., Sokolov P.S., Fomenko A.K., Devkota M.K., Andreev N.G., Zaborovsky A.V., Shefer D.I. Evaluation of the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19: data from a Russian university clinic. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):152–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-152-160>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, пандемия которого была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. [1, 2]. По состоянию на начало августа 2022 г. во всем мире зарегистрировано более 576 млн случаев данного инфекционного заболевания, тогда как общее количество летальных исходов превышает 6,4 млн чел. [3]. В России кумулятивное количество случаев COVID-19 составляет около 18,3 млн чел., а ассоциированных смертей – более 375 тыс. (рис. 1) [3]. Крупнейший метаанализ, объединивший результаты 42 исследований ($n = 423\,177$), продемонстрировал, что обобщенная частота смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет 17,62% (95% доверительный интервал (ДИ): 14,26–21,57) [4]. В одной из крупнейших российских когорт пациентов с COVID-19 ($n = 6006$) частота летальных исходов составила 7,31% ($n = 439$) [5].

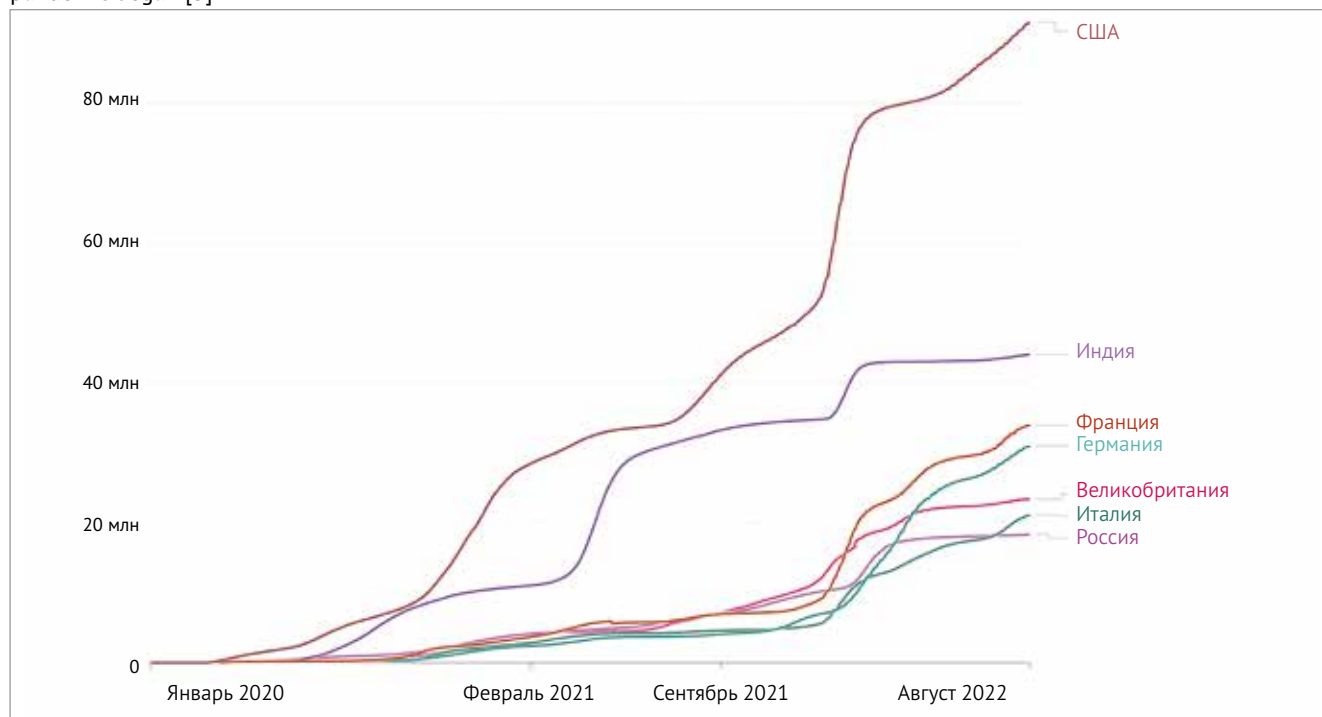
Скорость и масштаб распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставили перед мировым медицинским сообществом необходимость разработки и клинического изучения новых противовирусных препаратов в сжатые сроки [2]. Ремдесивир относится к классу противовирусных препаратов, которые ингибируют РНК-зависимую (рибонуклеиновая кислота) РНК-полимеразу – фермент, необходимый для репликации ряда РНК-вирусов [6]. Поскольку ингибирование фер-

мента препятствует репликации вируса в инфицированных клетках, он проявляет антивирусную активность против ряда одноцепочечных РНК-содержащих вирусов, включая коронавирусы MERS и SARS [6, 7]. Официальное разрешение для использования ремдесивира при лечении COVID-19 было выдано FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) 1 мая 2020 г. Недавний метаанализ показал, что использование ремдесивира способствовало увеличению частоты выздоровления на 6% (95% ДИ: 3–9, $p = 0,004$) и клинического улучшения на 7% (95% ДИ: 1–14, $p = 0,02$), однако не оказывало статистически значимого влияния на показатели смертности [8]. Эти результаты были подтверждены другим независимым метаанализом, не выявившим значения ремдесивира в рамках снижения летальности у госпитализированных пациентов с COVID-19 [9]. С другой стороны, в недавно опубликованном исследовании Консорциума клинических испытаний ВОЗ (WHO Solidarity Trial Consortium) было показано, что применение ремдесивира снижает летальность и необходимость в переводе пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (отношение шансов (ОШ) 0,84, 95% ДИ: 0,75–0,93, $p = 0,001$) [10]. Вместе с тем данных об эффективности и безопасности применения ремдесивира у российского контингента пациентов с COVID-19 недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19.

● **Рисунок 1.** Динамика кумулятивного количества случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 в отдельных странах с начала пандемии [3]

● **Figure 1.** Evolution of cumulative number of cases of emerging coronavirus infection COVID-19 in selected countries since the pandemic began [3]



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В Клиническом центре COVID-19 на базе Клинического медицинского центра «Кусково» Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова было проведено проспективное сравнительное исследование в двух параллельных когортах (группах). В исследование были включены 300 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 на основании лабораторно подтвержденной детекции РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах оро-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании одних только симптомов или данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом ПЦР в исследование не включались.

Пациенты соответствовали всем нижеперечисленным критериям включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет с подтвержденным диагнозом по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2» по данным ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок);
- легкая и средняя тяжесть течения коронавирусной инфекции (1–3-я степень тяжести пневмонии по данным КТ);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

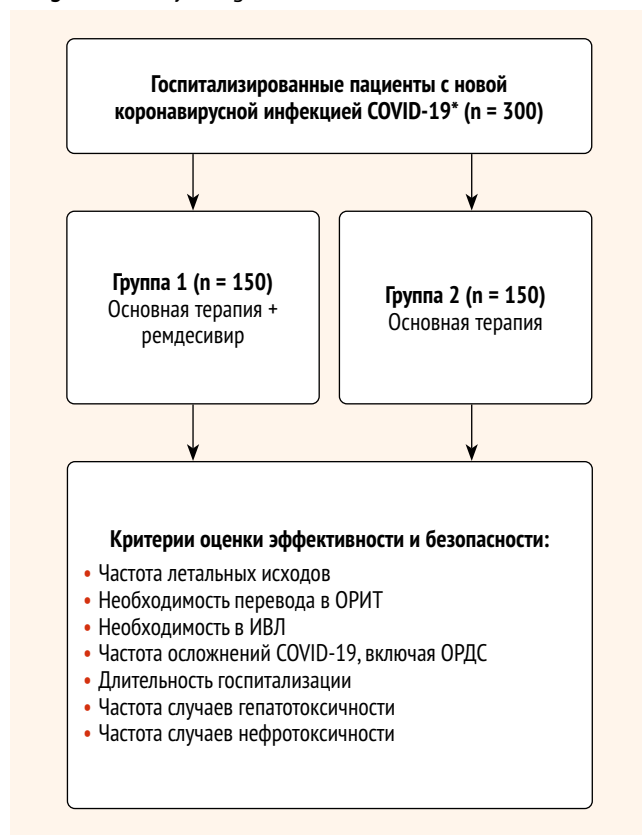
Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев не включения/исключения:

- наличие противопоказаний к применению ремдесивира;
- злокачественные новообразования любой локализации;
- хронические заболевания печени инфекционной и неинфекционной этиологии;
- хронические заболевания почек;
- хроническая печеночная и почечная недостаточность;
- системные и аутоиммунные заболевания;
- сопутствующие тяжелые соматические и психические патологии;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Основной процесс диагностики и лечения COVID-19 в клинике полностью базировался на актуальной (15-й от 22.02.2022) версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11]. После подписания информированного согласия и включения в исследование все пациенты были подразделены на две равные группы ($n = 150$) в зависимости от назначения ремдесивира в основной терапии (рис. 2). Ремдесивир назначался лечащим врачом в течение 5 дней по схеме 200 мг (2 флакона) однократно внутривенно с последующим введением 100 мг внутривенно (1 флакон) 1 р/сут начиная со 2-го дня.

Всем пациентам во время исследования проводился первичный мониторинг основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей в двух основных

● **Рисунок 2.** Схема исследования
● **Figure 2.** Study design



* от 18 лет; тяжесть поражения легких КТ 1–3.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

точках – 1-е и 7-е сутки. Эффективность лечения в сравниваемых группах оценивалась по регистрации случаев негативной динамики заболевания в период госпитализации: перевод пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимость ИВЛ и неблагоприятных исходов: смерть, развитие осложнений. В рамках изучения безопасности терапии в сравниваемых группах оценивалась гепатотоксичность (повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) минимум в два раза выше нормы при исходном уровне в пределах референсного интервала) и нефротоксичность (повышение уровня креатинина выше нормы при исходном уровне в пределах референсного интервала).

Этика

Исследование было подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен решением Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №04 заседания от 14 апреля 2022 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Проверка статистических гипотез осуществлялась

с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и t-критерия Уилкоксона, а также параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция пациентов

В проспективное сравнительное исследование были включены 300 пациентов с верифицированным диагнозом по МКБ-10 «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2», согласно критериям включения/невключения. Средний возраст обследованных пациентов составил 57,1024 года (95% ДИ: 55,5020–58,7028), в группах преобладали женщины (52,0%). В общем пуле пациентов средняя длительность госпитализации составила 13,3900 дня (95% ДИ: 12,7217–14,0583). Во время наблюдения 28 (9%) пациентам потребовался перевод в ОРИТ, осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19 развились у 19 (6,33%), летальный исход был зарегистрирован в 6 (2%) случаях.

Сформированные группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным (табл. 1). Профиль назначавшейся базовой фармакотерапии также не имел достоверных различий между группами (табл. 2).

Анализ эффективности и безопасности в группах сравнения

Настоящее исследование показало, что применение ремдесивира в сочетании с базовой терапией у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 способствует регрессу риска отягощенного течения заболевания (табл. 1). В группе пациентов, принимавших ремдесивир, значительно реже регистрировалась необходимость перевода пациента в ОРИТ (ОШ 0,3884, 95% ДИ: 0,1645–0,9175), а также назначения ИВЛ (ОШ 0,3830, 95% ДИ: 0,1539–0,9527). Вместе с тем терапия ремдесивиром не оказывала достоверного влияния на частоту летальных исходов (ОШ 0,4932, 95% ДИ: 0,08897–2,7346) и развитие осложнений заболевания (ОШ 0,4391, 95% ДИ: 0,1623–1,1879), включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (ОШ 0,3919, 95% ДИ: 0,07483–2,0524) (табл. 3).

Вторичная конечная точка – длительность госпитализации – оказалась достоверно короче у пациентов 1-й группы, составив 12,2533 дня (95% ДИ: 11,4101–13,0966), в сравнении со 2-й группой – 14,5267 дня (95% ДИ: 13,5125–15,5408) (рис. 3).

В группе пациентов, принимавших ремдесивир, отмечалась тенденция к большей частоте регистрации случаев гепатотоксичности (ОШ 1,5376, 95% ДИ: 0,8035–2,9426) и нефротоксичности (ОШ 1,6338, 95% ДИ: 0,522–5,1141), однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Стоит отметить, что в обеих группах зарегистрировано значимое повышение уровня АЛТ на фоне терапии, однако без достоверных различий между ними (рис. 4).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов в группах сравнения

● **Table 1.** Characteristics of patients in comparison groups

Показатель	Группа 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 150)	Значимость различий (p)
Половозрастные данные пациентов, n (%)			
Средний возраст, лет	55,69 (95% ДИ: 53,61–57,77)	59,14 (95% ДИ: 56,65–61,64)	0,1671
Мужчины	66 (44,0%)	78 (52,0%)	0,2035
Женщины	84 (56,0%)	72 (48,0%)	
Коморбидность, n (%)			
Сахарный диабет 2-го типа	28 (18,7%)	31 (20,1%)	0,7716
Артериальная гипертензия	68 (45,3%)	74 (49,3%)	0,5632
Ишемическая болезнь сердца	63 (42,0%)	69 (46,0%)	0,5609
Цереброваскулярная патология	12 (8,0%)	14 (9,3%)	0,8378
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (12,7%)	25 (16,7%)	0,4147
Тяжесть поражения легких, n (%)			
КТ1	70 (46,7%)	65 (43,3%)	0,6425
КТ2	55 (36,7%)	57 (38,0%)	0,8126
КТ3	25 (16,7%)	28 (18,7%)	0,7623
Клинические проявления, n (%)			
Слабость	124 (82,7%)	131 (87,3%)	0,2637
Лихорадка	137 (91,3%)	132 (88,0%)	0,3516
Кашель	130 (86,7%)	120 (80,0%)	0,1627
Одышка	102 (68,0%)	115 (76,7%)	0,0957
Мышечные боли	36 (24,0%)	32 (21,3%)	0,5849
Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/л	137,00 (95% ДИ: 133,00–140,00)	135,00 (95% ДИ: 132,00–140,00)	0,5788
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,66 (95% ДИ: 4,57–4,77)	4,67 (95% ДИ: 4,51–4,76)	0,2489
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,43 (95% ДИ: 5,86–7,35)	7,65 (95% ДИ: 6,16–8,31)	0,1214
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	204,00 (95% ДИ: 188,52–218,00)	213,50 (95% ДИ: 193,19–225,40)	0,1681
Общий белок, г/л	70,00 (95% ДИ: 69,07–72,28)	69,30 (95% ДИ: 68,00–70,17)	0,0891
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	28,75 (95% ДИ: 25,90–32,59)	26,85 (95% ДИ: 23,11–30,27)	0,2410
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	29,15 (95% ДИ: 26,55–33,30)	29,70 (95% ДИ: 27,66–31,75)	0,7861
Билирубин общий, мкмоль/л	10,80 (95% ДИ: 9,50–12,30)	10,20 (95% ДИ: 9,29–11,20)	0,1544
Креатинин, мкмоль/л	89,10 (95% ДИ: 86,26–92,80)	84,90 (95% ДИ: 80,65–91,32)	0,1338
С-реактивный белок, мг/л	29,01 (95% ДИ: 19,54–42,60)	30,69 (95% ДИ: 21,58–45,92)	0,9920

● **Таблица 2.** Базовая фармакотерапия в группах сравнения, n (%)

● **Table 2.** Baseline pharmacotherapy in comparison groups, n (%)

Класс препаратов	Группа 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 150)	Значимость различий (p)
Антикоагулянты	140 (93,3%)	138 (92,0%)	0,8252
Глюкокортикоиды	120 (80,0%)	110 (73,3%)	0,1759
Антибактериальные препараты	50 (33,3%)	48 (32,0%)	0,9020
Ингибиторы протонной помпы	40 (26,7%)	50 (33,3%)	0,2567
Муколитики	95 (63,3%)	89 (59,3%)	0,1442
Антигипертензивные препараты	62 (41,3%)	69 (46,0%)	0,4849
Гипогликемические препараты	26 (17,3%)	30 (20,0%)	0,6569

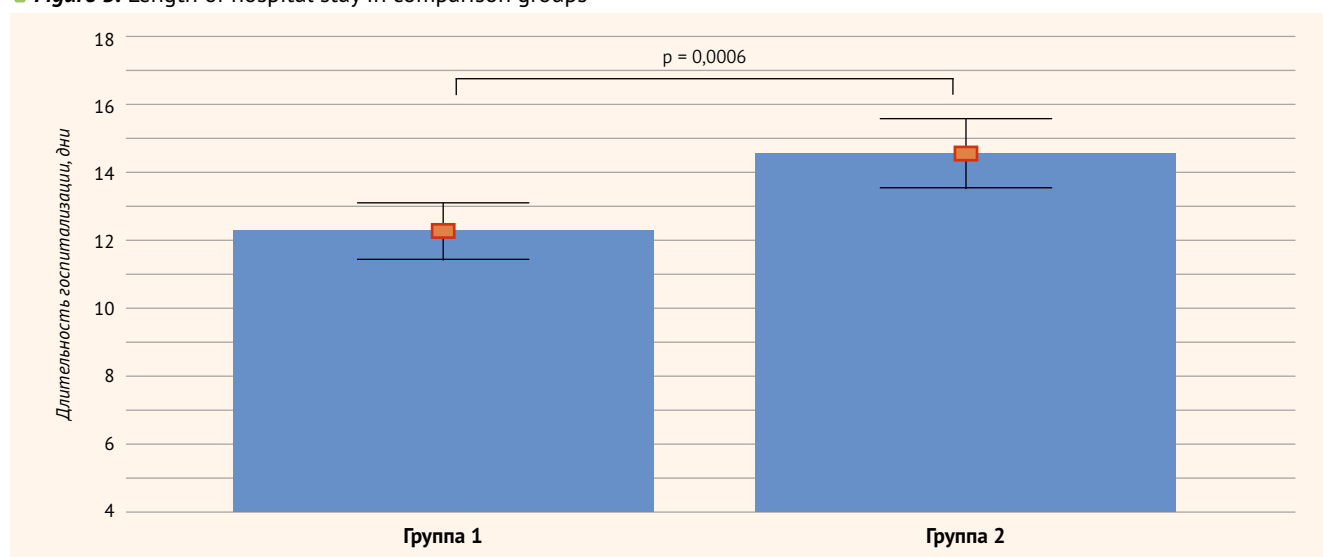
● **Таблица 3.** Клиническое течение и исходы заболевания в группах сравнения, n (%)

● **Table 3.** Clinical course and outcomes in the comparison groups, n (%)

Исход	Группа 1 (n = 150)	Группа 2 (n = 150)	ОШ (95% ДИ)	Значимость различий (p)
Смерть	2 (1,3%)	4 (2,7%)	0,4932 (95% ДИ: 0,08897–2,7346)	0,4186
Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии	8 (5,3%)	19 (12,7%)	0,3884 (95% ДИ: 0,1645–0,9175)	0,0311
Необходимость в искусственной вентиляции легких	7 (4,7%)	17 (11,3%)	0,3830 (95% ДИ: 0,1539–0,9527)	0,0390
Развитие осложнений COVID-19	6 (4,0%)	13 (8,7%)	0,4391 (95% ДИ: 0,1623–1,1879)	0,1051
Острый респираторный дистресс-синдром	2 (1,3%)	5 (3,3%)	0,3919 (95% ДИ: 0,07483–2,0524)	0,2675
Гепатотоксичность	26 (17,3%)	18 (12,0%)	1,5376 (95% ДИ: 0,8035–2,9426)	0,1939
Нефротоксичность	8 (5,3%)	5 (3,3%)	1,6338 (95% ДИ: 0,522–5,1141)	0,3991

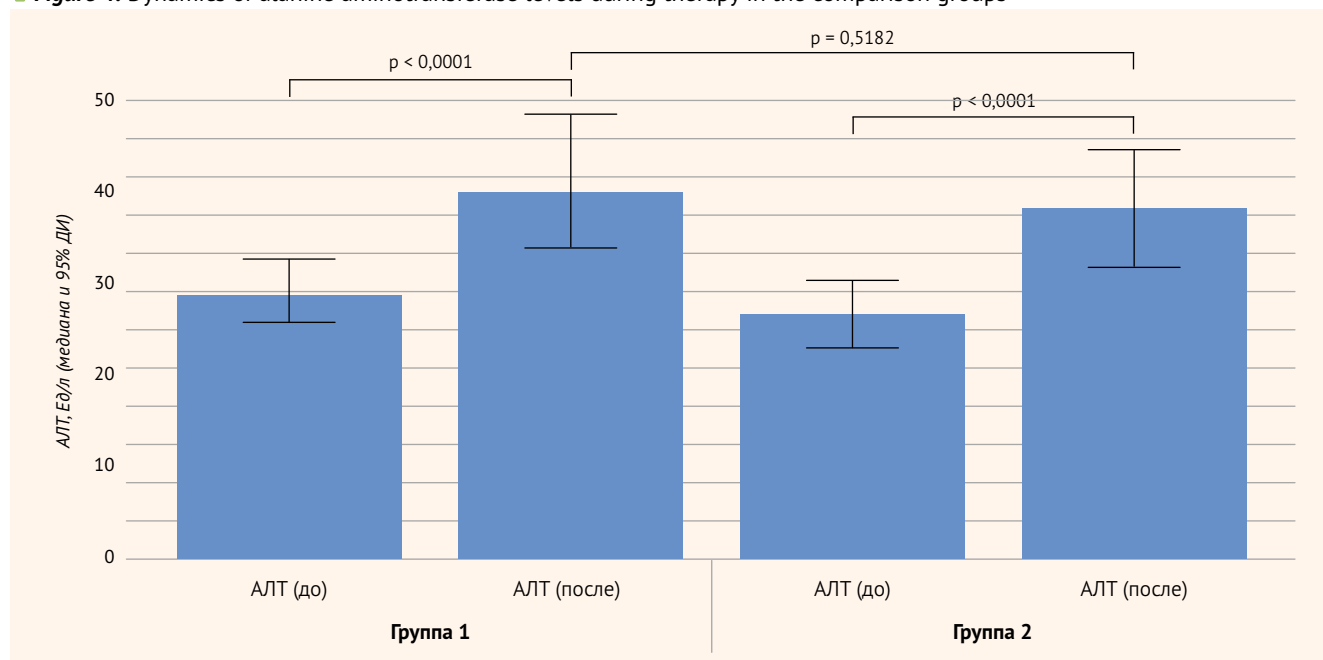
● **Рисунок 3.** Длительность госпитализации пациентов в группах сравнения

● **Figure 3.** Length of hospital stay in comparison groups



● **Рисунок 4.** Динамика аланинаминотрансферазы на фоне терапии в группах сравнения

● **Figure 4.** Dynamics of alanine aminotransferase levels during therapy in the comparison groups



ОБСУЖДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [12, 13]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений, включая ОРДС и острую дыхательную недостаточность [14]. Оптимальные схемы лечения данного инфекционного заболевания продолжают активно изучаться. В настоящее время большой акцент делается на изучении эффективности отдельных противовирусных препаратов в рамках комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [1]. Ремдесивир является новым противовирусным препаратом, ингибирующим РНК-зависимую РНК-полимеразу вирусов, включая SARS-CoV-2 [6, 7, 15].

Настоящее исследование показало, что включение ремдесивира в базовые схемы лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 не оказывало достоверного влияния на частоту летальных исходов (ОШ 0,4932, 95% ДИ: 0,08897–2,7346) и риск развития осложнений заболевания (ОШ 0,4391, 95% ДИ: 0,1623–1,1879), однако снижало необходимость перевода пациента в ОРИТ (ОШ 0,3884, 95% ДИ: 0,1645–0,9175), а также назначения ИВЛ (ОШ 0,3830, 95% ДИ: 0,1539–0,9527). Полученные данные во многом сопоставимы с крупным рандомизированным контролируемым исследованием, проведенным в Канаде, где также было продемонстрировано, что применение ремдесивира способствует регрессу риска перевода пациентов на аппарат ИВЛ (ОШ 0,53, 95% ДИ: 0,38–0,75), значимо не снижая летальность в период госпитализации (ОШ 0,83, 95% ДИ: 0,67–1,03) [16]. Снижение риска необходимости в ИВЛ у пациентов, принимающих ремдесивир, также было отмечено в недавно опубликованном исследовании Консорциума клинических испытаний ВОЗ (WHO Solidarity Trial Consortium) [10].

По всей видимости, противовирусное действие препарата способствует снижению прогрессирования относительно среднетяжелых случаев заболевания при раннем использовании препарата, однако не может редуцировать риск осложнений при более выраженном поражении легких и сопутствующем коморбидном фоне, утяжеляющем клиническую ситуацию и мультиплицирующем риски неблагоприятных исходов заболевания.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших ремдесивир, отмечалась тенденция к большей частоте регистрации случаев гепатотоксичности (ОШ 1,5376, 95% ДИ: 0,8035–2,9426), однако статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). При этом в обеих группах зарегистрировано значимое повышение уровня АЛТ на фоне терапии, однако без достоверных различий между ними. В целом в ряде работ отмечается гепатотоксичный потенциал ремдесивира, реализующийся по типу гепатоцеллюлярного повреждения [17–19]. Вместе с тем в большинстве исследований данный препарат назначался пациентам с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и выраженным коморбидным фоном, что могло мультиплицировать риск лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление ремдесивира в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 улучшало прогноз течения заболевания, снижая риски необходимости перевода пациентов в ОРИТ, а также назначения ИВЛ. Вместе с тем терапия ремдесивиром не оказывала достоверного влияния на частоту летальных исходов и риск развития осложнений заболевания в период госпитализации.



Поступила / Received 25.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2022

Принята в печать / Accepted 09.09.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
2. Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Yu., Manchurov V.N., Andreev D.N. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(8):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000767>.
3. Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):217–220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>.
4. Ritchie H., Mathieu E., Rod s-Guirao L., Appel C., Giattino C., Ortiz-Ospina E. et al. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. 2020. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
5. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
6. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Рогова И.В., Заборовский А.В. и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853–861. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200977>.
7. Tanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Levchenko O.V., Rogova I.V., Zaborovsky A.V. et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):853–861. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200977>.
8. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y., Porter D.P., G tte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773–4779. <https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056>.
9. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
10. Tanni S.E., Silvinato A., Floriano I., Bacha H.A., Barbosa A.N., Bernardo W.M. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2022;48(1):e20210393. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210393>.

9. Pitre T, Van Alstine R., Chick G., Leung G., Mikhail D., Cusano E., et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *CMAJ*. 2022;194(28):E969–E980. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220471>.
10. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941–1953. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0).
11. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022)*. М.; 2022. 245 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Guidelines. Version 15 (02/22/2022)*. Moscow; 2022. 245 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf.
12. Palacios Cruz M., Santos E., Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(1):55–61. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.03.001>.
13. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
15. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273–276. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
16. Ali K., Azher T., Baqi M., Binnie A., Borgia S., Carrier F.M. et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242–E251. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>.
17. Zampino R., Mele F., Florio L.L., Bertolino L., Andini R., Galdo M. et al. Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients. *Hepatal Int*. 2020;14(5):881–885. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10077-3>.
18. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
19. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Маев И.В., Андреев Д.Н.
 Концепция и дизайн исследования – Маев И.В., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Написание текста – Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Сбор и обработка материала – Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Обзор литературы – Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К.
 Перевод на английский язык – Андреев Д.Н., Шефер Д.И.
 Анализ материала – Андреев Д.Н.
 Статистическая обработка – Андреев Д.Н., Фоменко А.К., Шефер Д.И.
 Редактирование – Маев И.В., Заборовский А.В., Андреев Н.Г.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev
 Study concept and design – Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Text development – Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Collection and processing of material – Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Literature review – Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksey K. Fomenko, Mikhail K. Devkota
 Translation into English – Dmitry N. Andreev, Dana I. Shefer
 Material analysis – Dmitry N. Andreev
 Statistical processing – Dmitry N. Andreev, Aleksey K. Fomenko, Dana I. Shefer
 Editing – Igor V. Maev, Andrew V. Zaborovsky, Nikolai G. Andreev
 Approval of the final version of the article – Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Oleg V. Levchenko

Информация об авторах:

Янушевич Олег Олегович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пародонтологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>; mail@msmsu.ru

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, первый проректор, 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; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; prorekt-02@msmsu.ru

Крихели Нателла Ильинична, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, проректор, заведующая кафедрой клинической стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8035-0638>; ProRekt-03@msmsu.ru

Левченко Олег Валерьевич, д.м.н., проректор, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>; prorektor-04@msmsu.ru

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

Соколов Филипп Сергеевич, врач – специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2813-6498>; phlpsokolov@gmail.com

Фоменко Алексей Константинович, врач – специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>; docfomenko@yandex.ru

Девкота Михаил Кумарович, врач – специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3736-4196>; devkota@bk.ru

Андреев Николай Германович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5136-0140>; nicdoctor2009@yandex.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; <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>; zaborovsky_av@msmsu.ru

Шефер Дана Игоревна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>; shefer.dana@mail.ru

Information about the authors:

Oleg O. Yanushevich, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Periodontology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>; mail@msmsu.ru

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation First Vice-Rector, 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; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; prorekt-02@msmsu.ru

Natella I. Krikheli, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Vice-Rector, Head of the Department of Clinical Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8035-0638>; ProRekt-03@msmsu.ru

Oleg V. Levchenko, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector, Professor of the Department of Neurosurgery and Neuroreanimation, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>; pro-rektor-04@msmsu.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

Philipp S. Sokolov, Specialist of the Department of Microbiological Analysis of the COVID-19 Clinical Center, Lecturer of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2813-6498>; phlppsokolov@gmail.com

Aleksey K. Fomenko, Specialist of the Department of Microbiological Analysis of the COVID-19 Clinical Center, Lecturer of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1794-7263>; docfomenko@yandex.ru

Mikhail K. Devkota, Specialist of the Department of Microbiological Analysis of the COVID-19 Clinical Center, Lecturer of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3736-4196>; devkota@bk.ru

Nikolai G. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5136-0140>; nicdoctor2009@yandex.ru

Andrew V. Zaborovsky, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>; zaborovsky_av@msmsu.ru

Dana I. Shefer, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1100-4130>; shefer.dana@mail.ru