



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 8

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 28 апреля 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



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 "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on April 28, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., 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*)

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

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

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

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*)

Еровиченко А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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 Kolacek, 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. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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

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

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*)

Шляток 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 Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

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

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

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*)

A.A. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), 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. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

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

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

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of 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

Заболевания пищевода и желудка

Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Никольская К.А.,
Джафарова А.Р., Черенкова В.В.
Современные тенденции эрадикационной терапии
инфекции *Helicobacter pylori* 18

Штыгашева О.В., Агеева Е.С.
Предикторы urgentных осложнений язвенной болезни 28

Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Василенко Г.Ф.,
Павлова Н.В., Васильева М.К., Махортова С.А.
Новые достижения фармакологии для практической
медицины при профилактике и терапии
кислотозависимых заболеваний 33

Саенко А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., Шамаева Т.Н.,
Генкель В.В., Тарасов М.В.
Особенности язвенной болезни желудка
и двенадцатиперстной кишки у больных
с мезентериальным атеросклерозом 41

Овсепян М.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Маев И.В.
Оптимизация лечения больных гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью: акцент на нутритивные
факторы риска и диетологические подходы 51

Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Новиков А.Ю.
Антациды в реальной клинической практике 59

Сереброва С.Ю., Карева Е.Н., Кургузова Д.О.,
Демченкова Е.Ю., Еременко Н.Н., Мазеркина И.А.,
Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Прокофьев А.Б.
Место кларитромицина в современных схемах
эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* 68

Бордин Д.С., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А., Мозговой С.И.
Гастрит и диспепсия: дифференциация как краеугольный
камень фармакотерапии 77

Заболевания поджелудочной железы

Минушкин О.Н., Пилат Т.Л., Масловский Л.В., Фролова А.А.,
Буланова М.И., Скибина Ю.С., Иневатова В.С., Зверков И.В.
Эффективность специализированного лечебного
диетического продукта питания в комплексной терапии
больных панкреатитом в стадии обострения 87

Заболевания билиарной системы и печени

Маевская М.В.
Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства
и клиническое применение 96

Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А.,
Падучева С.В.
Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения
эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени 106

Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.
Влияние структурно-функциональных нарушений
альбумина на качество жизни пациентов
с декомпенсированным циррозом печени 113

Смирнова О.В., Лагутинская Д.В.
Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP*
как факторы развития неалкогольной жировой болезни
печени и сопутствующих ее заболеваний 119

Полунина Т.Е.
Стратификация рисков при алкогольных циррозах печени:
клинический разбор 126

Родина А.С., Курбатова И.В., Шубина М.Э., Дуданова О.П.
Эффективность применения глюкокортикостероидов
при тяжелом алкогольном гепатите 135

Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В.,
Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Тонких Ю.Л.
Субпопуляционный состав Т-киллеров крови
у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом 142

Гоник М.И., Буеверова Е.Л., Буеверов А.О.
Гиперферритинемия, хронический гепатит С и COVID-19:
что общего? 150

Ерёменко Н.Н., Уварова Н.Е., Сереброва С.Ю.,
Демченкова Е.Ю., Ших Е.В.
Воспроизведенные лекарственные препараты прямого
противовирусного действия для терапии гепатита С:
особенности исследований биоэквивалентности 158

Заболевания кишечника

Минушкин О.Н.
Синдром раздраженного кишечника:
трансформация взглядов 168

Шапина М.В.
Теоретические аспекты назначения устекинумаба
в качестве первой линии терапии болезни Крона 175

Лазарева Ю.А., Егоров Д.В., Селивёрстов П.В.
Функциональный запор у пациентов с травмой
опорно-двигательного аппарата 182

Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.
Место спазмолитических препаратов в современной
терапии синдрома раздраженного кишечника 189

Пиманов С.И., Дикарева Е.А.
Неинвазивная оценка активности язвенного колита
при выборе режима лечения 196

Костюченко Л.Н., Лычкова А.Э., Костюченко М.В.
Нутритивная коррекция после обширных сочетанных
резекций кишечника: новые подходы к реабилитации 209

Content

News, discoveries and events 8

Diseases of the esophagus and stomach

Andreev D.N., Bordin D.S., Nikolskaya K.A., Dzhaferova A.R., Cherenkova V.V.
 Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy 18

Shtygasheva O.V., Ageeva E.S.
 Predictors of urgent complications of peptic ulcer 28

Tikhonov S.V., Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Vasilenko G.F., Pavlova N.V., Vasilyeva M.K., Makhortova S.A.
 New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases 33

Saenko A.A., Dolgushina A.I., Fokin A.A., Shamaeva T.N., Genkel V.V., Tarasov M.V.
 Features of stomach and duodenum peptic ulcer in patients with mesenteric atherosclerosis 41

Ovsepian M.A., Barkalova E.V., Andreev D.N., Maev I.V.
 Optimizing the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: focus on nutritional risk factors and nutritional approaches 51

Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Novikov A.Yu.
 Antacids in real clinical practice 59

Serebrova S.Yu., Kareva E.N., Kurguzova D.O., Demchenkova E.Yu., Eremenko N.N., Mazerkina I.A., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Prokofiev A.B.
 The role of clarithromycin in modern *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens 68

Bordin D.S., Livzan M.A., Kucheryavyy Y.A., Mozgovoi S.V.
 Gastritis and dyspepsia: differentiation as the cornerstone of pharmacotherapy 77

Diseases of the pancreas

Minushkin O.N., Pilate T.L., Maslovskii L.V., Frolova A.A., Bulanova M.I., Skibina Ju.S., Inevatova V.S., Zverkov I.V.
 The effectiveness of specialized medical dietary food product in the complex therapy of patients with pancreatitis in the acute stage 87

Liver diseases

Maevskaya M.V.
 Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications 96

Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V.
 Indicators of the hemostasis and markers of endothelial damage in patients with steatosis and liver fibrosis 106

Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T.
 The influence of structural and functional albumin properties on the life quality in patients with decompensated liver cirrhosis 113

Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V.
 Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases 119

Polunina T.E.
 Risk stratification in alcoholic cirrhosis of the liver: a case study 126

Rodina A.S., Kurbatova I.V., Shubina M.E., Dudanova O.P.
 Efficiency of glucocorticosteroids in severe alcoholic hepatitis 135

Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Borisov A.G., Belenyuk V.D., Tonkikh J.L.
 Subpopulation composition of blood T-killers in patients with hepatitis C with genotype 1 or 3 142

Gonik M.I., Bueverova E.L., Bueverov A.O.
 Hyperferritinemia, chronic hepatitis C and COVID-19: what do they have in common? 150

Eremenko N.N., Uvarova N.E., Serebrova S.Yu., Demchenkova E.Yu., Shikh E.V.
 Generic drugs of direct antiviral action for the treatment of hepatitis C: features of bioequivalence studies 158

Bowel disease

Minushkin O.N.
 Irritable bowel syndrome: shifts in point of view 168

Shapina M.V.
 Theoretical aspects of prescribing ustekinumab as first-line therapy for Crohn's disease 175

Lazareva Yu.A., Egorov D.V., Seliverstov P.V.
 Functional constipation in patients with injuries of the musculoskeletal system 182

Khalaidzheva K.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu.
 The place of antispasmodic drugs in modern therapy of irritable bowel syndrome 189

Pimanov S.I., Dikareva E.A.
 Non-invasive assessment of ulcerative colitis activity when choosing a treatment regimen 196

Kostyuchenko L.N., Lychkova A.E., Kostyuchenko M.V.
 Nutritional correction after extensive combined bowel resections: new approaches to rehabilitation 209

Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Д.Н. Андреев^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Д.С. Бордин^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, dbordin@mail.ru

К.А. Никольская^{2,4}, k.nikolskaya@mknc.ru

А.Р. Джафарова¹, <https://orcid.org/0009-0001-2963-4205>, abb.keat@mail.ru

В.В. Черенкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4361-3216>, valeriya_star@mail.ru

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

² Московский научный клинический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Ивана Седых, д. 1

⁴ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9

Резюме

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI, в качестве схем первой линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). 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 в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Схематика эмпирического выбора 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. В качестве терапии «спасения» при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин). Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций рекомендует для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной ЭТ и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России применять дополнительные меры по повышению ее эффективности (подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств; пролонгация курса до 14 дней; назначение дважды в день повышенной дозы ИПП; использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол); добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований).

Ключевые слова: антибиотикотерапия, эрадикация, кларитромицин, метронидазол, ребамипид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Никольская К.А., Джафарова А.Р., Черенкова В.В. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(8):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy

Dmitry N. Andreev^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Dmitry S. Bordin^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, dbordin@mail.ru

Karine A. Nikolskaya^{2,4}, k.nikolskaya@mknc.ru

Aida R. Dzhaferova¹, <https://orcid.org/0009-0001-2963-4205>, abb.keat@mail.ru

Valeriya V. Cherenkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4361-3216>, valeriya_star@mail.ru

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

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ Tver State Medical University; 1, Ivan Sedikh St., Tver, 170100, Russia

⁴ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

Abstract

According to the Maastricht VI consensus, the triple therapy (PPI + clarithromycin + amoxicillin) and bismuth-based quadruple therapy (PPI + bismuth + tetracycline + metronidazole) are considered and may be proscribed empirically as first-line regimens in the regions with low clarithromycin resistance rates (<15%). In the regions with high clarithromycin resistance rates (> 15%), as well as in the regions with unknown resistance to this antibacterial agent, it is recommended to use classical quadruple therapy with bismuth drugs as the main choice and quadruple therapy without bismuth drugs ("simultaneous" or "concomitant") as an alternative. The second-line regimens of empiric choice (when antimicrobial susceptibility testing is not available) include fluoroquinolone-based quadruple therapy (PPI + levofloxacin + amoxicillin + bismuth) or fluoroquinolone-based triple therapy (PPI + levofloxacin + amoxicillin) and bismuth-based quadruple therapy. The Maastricht VI consensus regulates the use of rifabutin-based triple therapy (PPI + amoxicillin + rifabutin) as a "rescue" therapy, if the above ET schemes are ineffective and there is no possibility to conduct an antimicrobial susceptibility test. In its latest clinical guidelines, the Russian Gastroenterological Association (RGA) recommends with a view to achieving maximum treatment efficiency during classic triple ET and levelling the risk of further progression of clarithromycin resistance in Russia to take additional measures to increase its effectiveness (detailed instruction of a patient and control over strict adherence to the prescribed regimen, prolonging the course up to 14 days; prescribing PPI at increased dose twice a day; the latest generation PPIs (rabeprazole and esomeprazole); adding bismuth tripotassium dicitrate (240 mg 2 times a day) to the standard triple therapy; adding cytoprotector rebamipide (100 mg 3 times a day) to the standard triple therapy; adding a probiotic with proven efficacy to the standard triple therapy within controlled studies).

Keywords: antibiotic therapy, eradication, clarithromycin, metronidazole, rebamipide

For citation: Andreev D.N., Bordin D.S., Nikolskaya K.A., Dzhaferova A.R., Cherenkova V.V. Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1, 2]. Данный грамотрицательный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка и является ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1–4]. Согласно последним систематическим обзорам, около 48,6% (95% ДИ: 43,8–53,5) взрослой мировой популяции инфицировано *H. pylori*, тогда как у детей и подростков данный показатель составляет примерно 32,3% (95% ДИ: 27,3–37,8) [5, 6]. При этом наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* наблюдаются в развивающихся странах, превышая 70% популяции [5]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 35,6% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира [7].

H. pylori приводит к развитию хронического активного гастрита различной тяжести у всех инфицированных лиц [1, 4]. На фоне гастрита повышается риск развития других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, включая язвенную болезнь и злокачественные поражения желудка [2, 4]. Действительно, еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло инфекцию *H. pylori* к канцерогенам первого класса [8]. Согласно недавнему метаанализу А. Pormohammad et al. 2019 г., обобщившему результаты 44 исследований из 17 стран, в популяции, инфицированной *H. pylori*, отмечается высокая частота рака желудка, составляющая 17,4% (95% ДИ: 16,4–18,5) [9]. В крупном когортном исследовании (n = 29582),

проведенном в Китае, был выявлен повышенный риск развития некардиального рака желудка у *H. pylori*-инфицированных лиц (ОШ 1,60; 95% ДИ: 1,15–2,21) [10]. Факторами, мультиплицирующими риск рака желудка при инфицировании *H. pylori*, являются экспрессия патогеном цитотоксина CagA (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,48–2,94) и адгезина BabA2 (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,30–3,24) [11, 12].

В соответствии с современными консенсусными документами и клиническими рекомендациями для разрешения воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия), ассоциированных с *H. pylori*, всем инфицированным пациентам рекомендуется назначение эрадикационной терапии (ЭТ) [4, 13–17]. В настоящий момент ЭТ рассматривается как наиболее перспективная стратегия по снижению риска развития рака желудка [1, 4, 16, 18]. Крупнейший метаанализ K. Sugano 2019 г., включивший в себя 32 исследования различного дизайна (более 31 000 пациентов), продемонстрировал, что успешная эрадикация микроорганизма обуславливает значимое снижение риска рака желудка (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55) [19]. Согласно другому метаанализу A.C. Ford et al. 2020 г., обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, эрадикационная терапия 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) [20]. 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) 2019 г. 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) [21].

На настоящий момент в рамках лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний применяется большое количество протоколов ЭТ, обязательным компонентом которых являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2, 4, 16]. Согласно современным представлениям, показаниями для выявления и лечения инфекции *H. pylori* у взрослых являются следующие состояния:

- необследованная диспепсия;
- хронический гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- MALT-лимфома желудка;
- подготовка к длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, включая ацетилсалициловую кислоту;
- подготовка к длительной терапии ИПП;
- атрофия/кишечная метаплазия/дисплазия, выявленные при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка;
- лица, имеющие родственников (1-й ст. родства), страдающих, оперированных или умерших от рака желудка;
- железодефицитная анемия неясного генеза (после тщательного исключения других возможных причин);
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

СХЕМЫ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем ЭТ, что коррелирует с ростом количества резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции [1, 4, 17, 18, 22]. Основываясь на этих данных, современные рекомендации, включая консенсус Маастрихт VI 2022 г., регламентируют дифференцированный подход к назначению конкретной схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к кларитромицину, и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ [4, 22].

В соответствии с консенсусом Маастрихт VI, в качестве схем **первой линии** в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). 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 в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Таким образом, в Маастрихте VI, как и в предшествующем

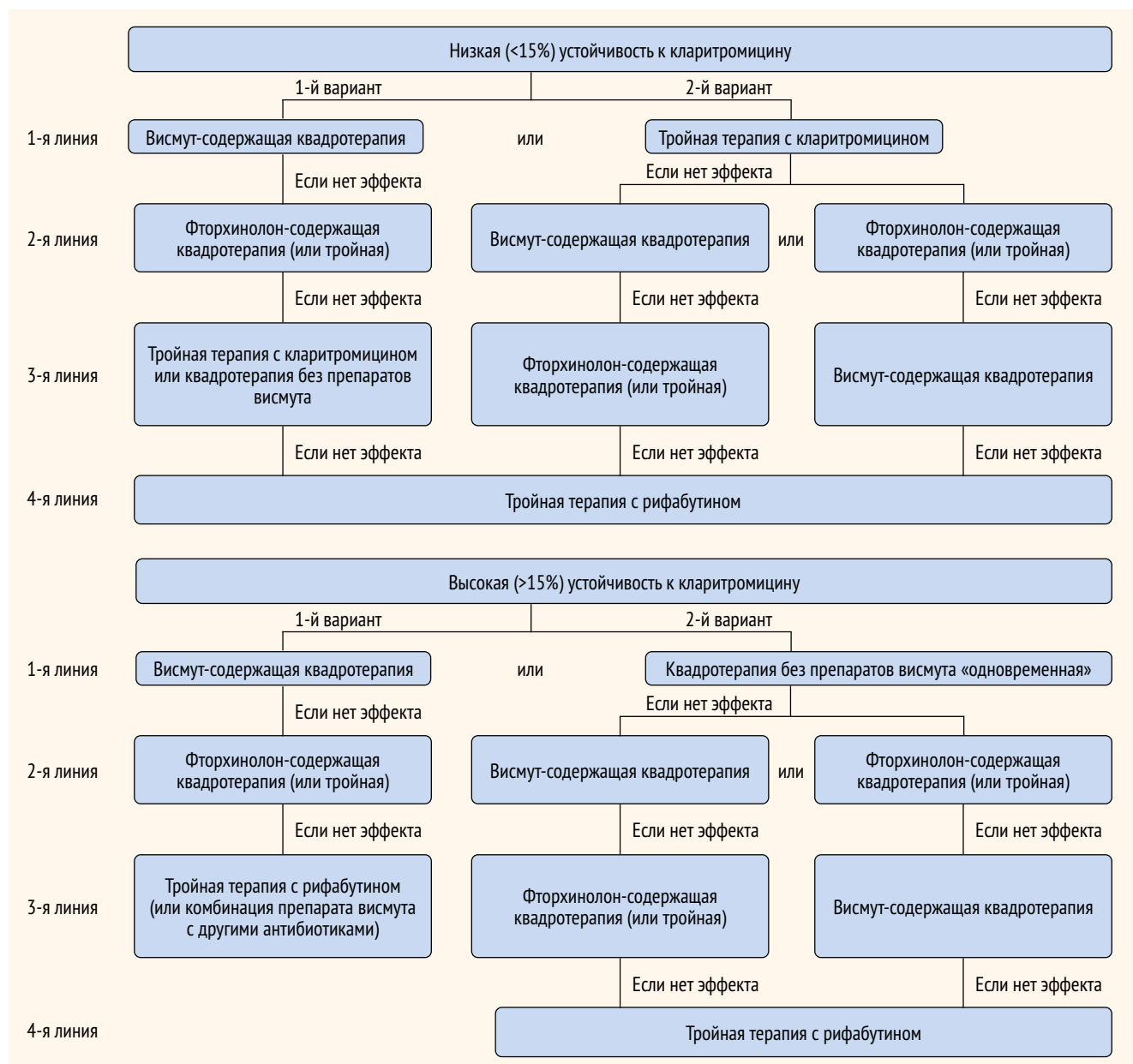
консенсусе, сделан упор на важность локальной резистентности с ограничением выбора тройной терапии регионами с низкой резистентностью к кларитромицину (*рис.*). Отдельно стоит отметить, что рекомендуется 14-дневная продолжительность терапии для основных базовых схем эрадикации первой линии, включая тройную терапию с кларитромицином, висмут-содержащую квадротерапию, а также квадротерапию без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») [4].

Согласно метаанализу Д.Н. Андреева и соавт. 2020 г., целью которого явилась систематизация данных о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в России, резистентность микроорганизма к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ: 7,103–14,219), метронидазолу – 33,95% (95% ДИ: 15,329–55,639), амоксициллину – 1,35% (95% ДИ: 0,281–3,202), левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ: 12,637–28,574), тетрациклину – 0,98% (95% ДИ: 0,353–2,163), а двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% (95% ДИ: 1,136–4,345) (*табл. 1*) [23]. Полученные результаты свидетельствуют, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный Маастрихтским консенсусом порог в 15%, что позволяет рассматривать тройную схему с кларитромицином в качестве терапии I линии, что согласуется с позицией Российской гастроэнтерологической ассоциации 2020 г. Вместе с тем, по данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori*, тройная терапия с кларитромицином и амоксициллином, назначаемая в России в 56% случаев, демонстрирует низкую эффективность (mITT) 80% [24]. Поэтому для достижения максимальной эффективности лечения инфекции *H. pylori* в России целесообразно использовать методы, повышающие эффективность классической тройной терапии.

Схемами эмпирического выбора **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 [4]. Недавний метаанализ показал, что в сравнении с 7-дневной тройной терапией с кларитромицином фторхинолон-содержащие схемы показывают значительно большую эффективность (ОШ: 4,29, 95% ДИ: 1,67–12,12), в т. ч. превышая висмут-содержащую квадротерапию (ОШ: 2,25, 95% ДИ: 1,10–4,62) [25]. Лимитирующим фактором использования фторхинолон-содержащих схем лечения может являться лишь высокая резистентность к антибактериальным препаратам этого ряда с динамикой к росту. Так, в ряде последних метаанализов показано, что первичная устойчивость к левофлоксацину в США находится на уровне 37,6% (95% ДИ: 26,3–50,4%), в Китае – 35% (95% ДИ: 30–40%), а в России – 20% (95% ДИ: 12,6–28,6) [23, 26, 27].

В качестве **терапии «спасения»** при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование

- **Рисунок.** Схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, регламентированные консенсусом Маастрихт VI 2022 г. в зависимости от уровня региональной резистентности к антибактериальным препаратам
- **Figure.** *H. pylori* ET regimens regulated by the 2022 Maastricht VI consensus depending on the antimicrobial resistance rates



тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин) [4]. Действительно, рифабутин рассматривается как перспективное средство в рамках ЭТ, поскольку *H. pylori* обладает высокой *in vitro* чувствительностью к данному препарату, а также не имеет перекрестных механизмов резистентности с кларитромицином, метронидазолом или левофлоксацином. Недавний систематический обзор и метаанализ J.P. Gisbert 2021 г., обобщивший результаты 39 исследований (более 9000 пациентов), продемонстрировал, что устойчивость патогена к рифабутину находится на крайне низком уровне – 0,13% (95% ДИ: 0,04–0,22) [28]. Подобные результаты были получены в последнем метаанализе в США – 0,17% (95% ДИ: 0,0–10,9%) [29]. Согласно данным регистра Hp-EuReg, проанализировавшего 500 случаев применения рифабутина

● **Таблица 1.** Резистентность *H. pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований [23]

● **Table 1.** *H. pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies [23]

Антибактериальный препарат	Показатель резистентности	Показатель гетерогенности
Кларитромицин	10,39% (95% ДИ: 7,103–14,219)	$I^2 = 61,29\%$
Метронидазол	33,95% (95% ДИ: 15,329–55,639)	$I^2 = 96,46\%$
Амоксициллин	1,35% (95% ДИ: 0,281–3,202)	$I^2 = 54,64\%$
Левофлоксацин	20,0% (95% ДИ: 12,637–28,574)	$I^2 = 82,17\%$
Тетрациклин	0,98% (95% ДИ: 0,353–2,163)	$I^2 = 0,00\%$
Кларитромицин + метронидазол	2,37% (95% ДИ: 1,136–4,345)	$I^2 = 29,49\%$

в схемах эрадикации, эффективность его применения в схемах второй линии составила 78%, третьей – 80%, а четвертой – 66% [30]. Таким образом, данный антибактериальный препарат обладает существенным потенциалом для использования в рамках терапии «спасения» и может рассматриваться в России. Вместе с тем этот вопрос требует дальнейшего изучения [31].

Отдельно в консенсусе Маастрихт VI рассматривается приоритизация схем ЭТ у пациентов с аллергией на антибактериальные препараты пенициллинового ряда, у которых использование амоксициллина невозможно [4]. Стоит отметить, что эта категория пациентов достаточно обширна и составляет от 5 до 10% от общего пула больных [32, 33]. Экспертами консенсуса у пациентов с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с висмутом, тогда как в качестве терапии второй линии – квадротерапия с висмутом (если она не была назначена ранее) и схема, содержащая фторхинолоны (ИПП + левофлоксацин + кларитромицин) [4]. В свою очередь, замена амоксициллина на метронидазол в схеме классической тройной терапии считается неприемлемой. Эта позиция подтверждается данными Европейского регистра по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* (Hp-EuReg), который продемонстрировал, что у пациентов с аллергией на пенициллин показатель эффективности квадротерапии с висмутом значительно превышает таковой при использовании схемы с ИПП, кларитромицином и метронидазолом (91% против 69%, $p < 0,001$) [34].

Состав и режим дозирования вышеперечисленных схем ЭТ представлен в табл. 2.

● **Таблица 2.** Детализация схем эрадикационной терапии: состав и режим дозирования

● **Table 2.** Details of ET regimens: composition and dose schedule

Название схемы	Препараты и дозировка
Тройная терапия с кларитромицином	ИПП + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)
Висмут-содержащая квадротерапия	ИПП + висмут (120 мг 4 раза в сутки) + тетрациклин (500 мг 4 раза в сутки) + метронидазол (500 мг 3 раза в сутки)
Квадротерапия без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая»)	ИПП + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + метронидазол (500 мг 3 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая тройная терапия	ИПП + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая квадротерапия	ИПП + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + висмут (120 мг 4 раза в сутки)
Фторхинолон-содержащая тройная терапия для пациентов с аллергией на пенициллины	ИПП + левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки)
Тройная терапия с рифабутином	ИПП + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) + рифабутин (150 мг 2 раза в сутки)

Особое внимание в консенсусе Маастрихт VI уделено контролю эрадикации. Он должен проводиться через 4–6 нед. после завершения терапии. При этом для повышения диагностической ценности контрольного теста настоятельно не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 нед. перед исследованием. ИПП следует отменить за 14 дней до теста.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций рекомендует для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной ЭТ и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России применять дополнительные меры по повышению ее эффективности [16]:

- подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств;
- пролонгация курса до 14 дней;
- назначение дважды в день повышенной дозы ИПП (удвоенной по сравнению со стандартной);
- использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол);
- добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки);
- добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки);
- добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований.

Действительно, учитывая тренд к росту антибиотикорезистентности *H. pylori*, последние результаты крупных исследований и метаанализов свидетельствуют о прогрессивном снижении эффективности схем эрадикации [35–38]. Эти данные актуализируют необходимость оптимизации существующих схем эрадикации [39–44]. В этом направлении убедительные данные, подтвержденные крупнейшими метаанализами, продемонстрированы при добавлении препарата висмута в состав схем; использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), в наименьшей степени зависящих от фенотипических вариантов клренса (рабепразол и эзомепразол); удвоении суточной дозировки ИПП в рамках эрадикации; добавлении пробиотиков в состав схем эрадикации [45–50]. Помимо этого, достаточно перспективным представляется добавление гастропротектора ребамипида (Ребагит) к схемам эрадикации [51, 52]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах было показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию IL-8, индуцированную *H. pylori* [53, 54]. В двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,737, 95% ДИ:

1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ: 1,312–2,343) [55, 56]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,162, 95% ДИ: 1,268–3,685) (табл. 3) [57]. Дополнительным преимуществом ребамипида, актуализирующим его применение у *H. pylori*-инфицированных пациентов, является эффективность препарата в рамках редукции воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, которые могут сохраняться даже после успешной эрадикации *H. pylori*. Согласно последним клиническим рекомендациям

● **Таблица 3.** Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*: результаты метаанализов

● **Table 3.** Efficacy of the use of Rebamipide in *H. pylori* ET regimens: results of meta-analyses

Автор, год	Популяция(и)	Количество включенных исследований, n	Результат, ОШ и 95% ДИ
T. Nishizawa et al., 2014 [53]	Япония, Южная Корея	6	1,737 (1,194–2,527)
D.N. Andreev et al., 2019 [54]	Япония, Южная Корея, Россия	11	1,753 (1,312–2,343)
Д.Н. Андреев и др., 2022 [55]	Россия	6	2,162 (1,268–3,685)

● **Таблица 4.** Основные преимущества и ограничения стратегий лечения инфекции *H. pylori*

● **Table 4.** Main advantages and limitations of *H. pylori* treatment strategies

Индивидуализированная стратегия лечения – на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам	Эмпирическая стратегия лечения – на основе информации о резистентности к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе
<p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позволяет проводить исследования резистентности с течением времени • Обеспечение индивидуального лечения • Сокращение ненужного назначения антибиотиков • Может ограничить появление устойчивости к антибиотикам во всем мире • Может позволить назначать стандартную тройную терапию на основе кларитромицина пациентам с чувствительными к кларитромицину штаммами в регионах с высокой общей резистентностью к кларитромицину • Молекулярные тесты (ПЦР), основанные на образце стула, могут позволить использовать более удобные методы • Тесты на чувствительность можно рекомендовать регулярно проводить в специализированных центрах для оценки распространенности устойчивости к антибиотикам при лечении пациентов, ранее не получавших лечения, а также оценки влияния любой такой устойчивости на эффективность лечения <p>Ограничения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лучшее время для выполнения посева (до первого лечения или только после неудачи в лечении) остается спорным моментом • Требуется выполнение эндоскопии, что дорого и неудобно • Низкий уровень принятия эндоскопии пациентами • Поскольку большинство результатов эндоскопии являются нормальными, эта процедура не способствует лечению • Посев требует времени и опыта • Посев не всегда доступен на регулярной основе • Посев имеет низкую чувствительность (<80%) • Несовершенная корреляция между тестированием на чувствительность, проведенным путем посева и с помощью ПЦР • Посев дает полезную информацию только для кларитромицина, метронидазола и хинолонов • Несовершенная корреляция между результатами <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (в основном для метронидазола) • Высокая стоимость (в основном из-за эндоскопии) 	<p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стратегия «тестируй и лечи» при диспепсии рекомендуется всеми консенсусами (для молодых пациентов без тревожных симптомов) • Резистентность к амоксициллину и тетрациклину встречается крайне редко, поэтому их можно назначать эмпирически • Резистентность <i>in vitro</i> к висмуту не описана, поэтому его также можно назначить эмпирически • Резистентность <i>in vitro</i> к метронидазолу оказывает ограниченное влияние на эффективность лечения при достаточно длительном лечении и в высоких дозах • Позиция в случае неудачи ясна: не назначать повторно ни один из антибиотиков, к которым <i>H. pylori</i>, вероятно, приобрел резистентность • Рифабутин и фуразолидон являются хорошей альтернативой для эмпирического лечения после нескольких неудач эрадикации • Кумулятивный уровень эрадикации <i>H. pylori</i> с помощью нескольких последовательных эмпирически назначенных терапий спасения достигает почти 100% эффективности <p>Ограничения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Резистентность <i>H. pylori</i> к антибиотикам во всем мире достигла тревожного уровня • Эмпирическое лечение может увеличить возникновение устойчивости к антибиотикам во всем мире • В некоторых случаях это будет означать назначение антибиотика, который не будет эффективным • Увеличение количества ненужных назначений антибиотиков • Не позволяет проводить исследования резистентности • Не предоставляет индивидуальное лечение • Может вызвать временное повышение устойчивости некоторых бактерий к антибиотикам • Может вызвать кратковременное нарушение микробиоты кишечника после эрадикации <i>H. pylori</i>

Российской гастроэнтерологической ассоциацией и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» 2021 г., пациентам с хроническим гастритом, в т.ч. атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед. [16]. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [51, 52]. В двух независимых исследованиях К. Naguma et al. 2002 г. и Т. Kamada et al. 2015 г. с длительным периодом наблюдения (12 мес.) было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков хронического гастрита, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [58, 59].

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

В консенсусе Маастрихт VI впервые подробно рассматриваются две основные актуальные стратегии ЭТ: индивидуализированная – на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам и эмпирическая – на основе информации о резистентности к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе, обе из которых имеют ряд преимуществ и недостатков (табл. 4) [4].

В целом приоритетизация делается в сторону индивидуализированной терапии, которая позволяет достигать лучших результатов за счет селективного подбора антибактериальных препаратов. Действительно, с учетом возрастающей антибиотикорезистентности новым в сравнении с предшествующим консенсусом является положение о молекулярных методах диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину. Более того, перед назначением любых схем терапии, содержащих кларитромицин, рекомендуется проведение теста на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или бактериологических методов, если они доступны. В России ведется разработка молекулярно-генетической тест-системы с определением мутаций в генах, ответственных за резистентность к кларитромицину *S23* и левофлоксацину *gyrA* [60].

Для молекулярного тестирования с помощью ПЦР предлагается использовать биоптаты желудка, извлеченные из экспресс-тестов на уреазу (быстрый уреазный тест). Последний метаанализ O.P. Nyssen et al. 2022 г., обобщивший результаты 54 исследований (более 14 000 пациентов), продемонстрировал значимое преимущество индивидуализированной терапии над эмпирической как в общем пуле включенных исследований (ОР: 1,12; 95% ДИ: 1,08–1,17), так и среди рандомизированных контролируемых исследований (ОР: 1,16; 95% ДИ 1,11–1,22) [61]. Вместе с тем экспертами консенсуса уточняется, что всеобщее рутинное применение данной тактики пока в преобладающем большинстве регионов мира невозможно и ее повсеместная обоснованность требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в качестве схем первой линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15%) могут назначаться эмпирически тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) и висмут-содержащая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин

+ метронидазол) в соответствии с консенсусом Маастрихт VI. 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 в качестве основного выбора и квадротерапии без препаратов висмута («одновременная» или «сопутствующая») в качестве альтернативного. Схемы эмпирического выбора 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. В качестве терапии «спасения» при неэффективности вышеобозначенных схем ЭТ и отсутствия возможности провести анализ на чувствительность микроорганизма консенсусом Маастрихт VI регламентируется использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин).

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) в серии своих последних клинических рекомендаций рекомендует для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной ЭТ и нивелирования риска дальнейшей прогрессии кларитромициновой резистентности в России применять дополнительные меры по повышению ее эффективности (подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств; пролонгация курса до 14 дней; назначение дважды в день повышенной дозы ИПП; использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол); добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг 2 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг 3 раза в сутки); добавление к стандартной тройной терапии пробиотика с доказанной эффективностью в рамках контролируемых исследований).



Поступила / Received 20.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023

Принята в печать / Accepted 11.04.2023

Список литературы / References

- Elbehiry A., Marzouk E., Aldubaib M., Abalkhail A., Anagreyah S., Anajirih N. et al. Helicobacter pylori Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):191. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191>.
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 11th ed. Elsevier; 2020. 2488 p.
- Bordin D.S., Voinovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current Helicobacter pylori Diagnostics. *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(8):1458. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458>.
- 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>.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. 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>.
- Yuan C., Adeyoye D., Luk T.T., Huang L., He Y., Xu Y. et al. The global prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):185–194. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00400-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00400-4).
- Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voinovan I., Skibo I. et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. <https://doi.org/10.1111/hel.12924>.
- Schistosomiasis, Liver Flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068>.
- Pormohammad A., Mohtavinejad N., Gholizadeh P., Dabiri H., Salimi Chirani A., Hashemi A., Nasiri M.J. Global estimate of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1208–1218. <https://doi.org/10.1002/jcp.27114>.
- Kamangar F., Qiao Y.L., Blaser M.J., Sun X.D., Katki H., Fan J.H. et al. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer*. 2007;96(1):172–176. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603517>.

11. Matos J.L., 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>.
12. Kpghomou 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>.
13. Lee Y.C., Chen T.H.H., Chiu H.M., Shun C.T., Chiang H., Liu T.Y. et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013;62:676–682. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302240>.
14. 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. *Медицинский совет*. 2012;(8):10–19. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>. Mayev I. V. Samsonov A. A. Andreev D. N., Kochetov S. A. Andreev N. Year. Dicheva D. Ti. Modern aspects of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(8):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
15. 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://pharmateca.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 Kyoto consensus, 2015). *Farmateka*. 2016;(6):24–33. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32883>.
16. 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;(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;(4):70–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
17. 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;(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;(5):53–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.
18. Godavathy P.K., Puli C. From Antibiotic Resistance to Antibiotic Renaissance: A New Era in Helicobacter pylori Treatment. *Cureus*. 2023;15(3):e36041. <https://doi.org/10.7759/cureus.36041>.
19. 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>.
20. 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>.
21. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
22. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(9):5–21. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>. Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>.
23. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;(11):24–30. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>. Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(11):24–30. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917>.
24. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., Kupcinskas L., Bordin D., Pérez-Aisa Á. et al. Room for Improvement in the Treatment of Helicobacter pylori Infection: Lessons from the European Registry on H. pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98–e108. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001482>.
25. Yeo Y.H., Hsu C.C., Lee C.C., Ho H.J., Lin J.T., Wu M.S. et al. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):59–67. <https://doi.org/10.1111/jgh.14462>.
26. Chen J., Li P., Huang Y., Guo Y., Ding Z., Lu H. Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022;11(7):786. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070786>.
27. Ho J.J.C., Navarro M., Sawyer K., Elfanagely Y., Moss S.F. Helicobacter pylori Antibiotic Resistance in the United States Be-tween 2011 and 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(8):1221–1230. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001828>.
28. Gisbert J.P. Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Pathogens*. 2020;10(1):15. <https://doi.org/10.3390/pathogens10010015>.
29. Fiorini G., Zullo A., Vakil N., Saracino I.M., Ricci C., Castelli V. et al. Rifabutin Triple Therapy is Effective in Patients With Multidrug-resistant Strains of Helicobacter pylori. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(2):137–140. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000540>.
30. Nyssen O.P., Vaira D., Saracino I.M., Fiorini G., Caldas M., Bujanda L. et al. Experience with Rifabutin-Containing Therapy in 500 Patients from the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Med*. 2022;11(6):1658. <https://doi.org/10.3390/jcm11061658>.
31. Бакулина Н.В., Савилова И.В., Кондакова М.Н., Бордин Д.С. Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации Helicobacter pylori в России? Эффективная фармакотерапия. 2022;(42):54–59. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_rekomendovat_primenenie_rifabutina_i_rifampitsina_dlya_eradikatsii_helicobacter_pylori_v.html. Bakulina N.V., Savilova I.V., Kondakova M.N., Bordin D.S. Should we recommend the use of rifabutin and rifampicin for Helicobacter pylori eradication in Russia? *Effective Pharmacotherapy*. 2022;(42):54–59. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sleduet_li_rekomendovat_primenenie_rifabutina_i_rifampitsina_dlya_eradikatsii_helicobacter_pylori_v.html.
32. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(11):476. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0476-y>.
33. Castells M., Khan D.A., Phillips E.J. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2338–2351. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1807761>.
34. Nyssen O.P., Pérez-Aisa Á., Tepes B., et al. Helicobacter pylori first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2020;25(3):e12686. <https://doi.org/10.1111/hel.12686>.
35. Feng L., Wen M.Y., Zhu Y.J., Men R.T., Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for Helicobacter pylori Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther*. 2016;23(3):e880–893. <https://doi.org/10.1097/MT.0000000000000191>.
36. Puig I., Baylina M., Sánchez-Delgado J., López-Gongora S., Suarez D., García-Iglesias P. et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for Helicobacter pylori first-line treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2740–2753. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw220>.
37. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., Pérez-Aisa Á., Vaira D., Caldas M. et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40–54. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321372>.
38. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019;(2):16–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>. Bordin D.S., Embutnieks Yu.V., Vologzhanina L.G., Ilchishina T.A., Voynovan I.N. et al. European registry Helicobacter pylori (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;(2):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000156>.
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. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90>. 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):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789284-90>.
40. Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов. *Альманах клинической медицины.* 2021;(7):455–468. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-051>.
Bordin D.S., Krolevets T.S., Livzan M.A. Are physicians ready to comply with the guidelines for diagnosis and management of *Helicobacter pylori*-associated diseases: the survey results 2020–2021. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;(7):455–468. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-051>.
 41. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum.* 2013;(8):5–9. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Micro and macroorganism factors affecting the effectiveness of antihelicobacter therapy. *Consilium Medicum.* 2013;(8):5–9. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
 42. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;(8):5–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
Maev I.V., Andreev D.N. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;(8):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
 43. 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>.
 44. 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>.
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreyev D.M. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: from clinical significance to molecular mechanisms. *Lechaschi Vrach.* 2014;(2):34–39. (In Russ.) <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435893>.
 45. Gisbert J.P., McNicholl A.G. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter.* 2017;22(4). <https://doi.org/10.1111/hel12392>.
 46. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* 2016;65(5):870–878. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>.
 47. Alkim H., Koksar A.R., Boga S., Sen I., Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther.* 2017;24(6):e751–e757. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000389>.
 48. Wang F., Feng J., Chen P., Liu X., Ma M., Zhou R. et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(4):466–475. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.04.004>.
 49. Zhu X.Y., Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis.* 2017;18(4):195–202. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12466>.
 50. 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;(2):158–163. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200608>.
 - 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;(2):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200608>.
 51. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. <https://doi.org/10.1586/egh.10.25>.
 52. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020;(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
 53. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895–1899. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.8.1895>.
 54. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K., Shin D.H., Choi K.U., Kim D.W. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):441–448. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1299-x>.
 55. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(4):20–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>.
 56. 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>.
 57. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К., Багдасарян А.С. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum.* 2022;(5):333–338. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., Bagdasarian A.S. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum.* 2022;(5):333–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
 58. 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>.
 59. 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>.
 60. Цапкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А., Баратова И.В., Войнован И.Н., Дехнич Н.Н. и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у *Helicobacter pylori*. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;(42):16–21. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/928/Цапкова.pdf>.
Tsapkova L.A., Polyakova V.V., Bodunova N.A., Baratova I.V., Voynovan I.N., Dekhnic N.N. et al. Possibilities of the molecular genetic method for detecting resistance to clarithromycin and levofloxacin in *Helicobacter pylori*. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;(42):16–21. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/928/Цапкова.pdf>.
 61. Nyssen O.P., Espada M., Gisbert J.P. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:913436. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.913436>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин

Написание текста – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, К.А. Никольская, А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Обзор литературы – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, К.А. Никольская, А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Перевод на английский язык – А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Редактирование – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Н. Андреев, Д.С. Бордин, К.А. Никольская, А.Р. Джафарова, В.В. Черенкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin

Text development – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Aida R. Dzhaferova, Valeriya V. Cherenkova

Literature review – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Aida R. Dzhaferova, Valeriya V. Cherenkova

Translation into English – Aida R. Dzhaferova, Valeriya V. Cherenkova

Editing – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin

Approval of the final version of the article – Dmitry N. Andreev, Dmitry S. Bordin, Karine A. Nikolskaya, Aida R. Dzhaferova, Valeriya V. Cherenkova

Информация об авторах:

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; dna-mit8@mail.ru

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский научный клинический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Ивана Седых, д. 1; dbordin@mail.ru

Никольская Карине Аксельевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский научный клинический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; заведующая организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская ул., д. 9; k.nikolskaya@mknc.ru

Джафарова Аида Рамизовна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; abb.keit@mail.ru

Черенкова Валерия Васильевна, студент лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; valeriya_star@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), 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

Dmitry S. Bordin, Dr. Sci. (Med.), 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; Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tver State Medical University; 1, Ivan Sedikh St., Tver, 170100, Russia; dbordin@mail.ru

Karine A. Nikolskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Head of the Organizational and Methodological Department of Gastroenterology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; k.nikolskaya@mknc.ru

Aida R. Dzhaferova, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; abb.keit@mail.ru

Valeriya V. Cherenkova, Student of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; valeriya_star@mail.ru

Предикторы urgentных осложнений язвенной болезни

О.В. Штыгашева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>, olgashtygashева@rambler.ru

Е.С. Агеева², <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>, ageevaeliz@rambler.ru

¹ Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова; 655000, Россия, Абакан, пр-т Ленина, д. 92

² Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/2

Резюме

Введение. В последние десятилетия отмечается снижение распространенности язвенной болезни (ЯБ), но эта тенденция не коррелирует с частотой кровотечений и смертностью от ЯБ: заболевание остается главной причиной кровотечений с высоким уровнем смертности.

Цель. Изучить предикторы urgentных осложнений ЯБ, используя эндоскопические, лабораторные и клинические признаки желудочных кровотечений.

Материалы и методы. Проведено обсервационное поперечное (одномоментное) исследование 181 пациента госпитального контингента с диагнозом ЯБ (84 мужчины, 97 женщин), средний возраст – $53 \pm 27,6$ года (18–89 лет). Стратификация эндоскопических характеристик язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение ЯБ у взрослых» (2020), оценка кровотечения – по классификации Forrest (1974), селекция возраста пациентов по периодам: 18–35 лет (молодой возраст); 36–59 лет (средний); 60–74 года (пожилой); 75–89 лет (старческий).

Результаты. Данные исследований показали, что потенциал язвенных кровотечений повышается при наличии следующих факторов: увеличение возраста пациента (доля среднего возраста – 44,2%, пожилого – 35,4%) и мужской пол; длительность язвенного анамнеза (46,9%); *H. pylori* позитивность (74,6%); сопутствующая патология, требующая приема антикоагулянтов, антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (70,1%); наличие двух и более факторов риска (20,4%).

Заключение. Установлены не только предикторы urgentных осложнений ЯБ, но также диссонанс, указывающий на высокую частоту оккультных кровотечений при заболевании: частота лабораторных симптомов анемии – 55,8%, эндоскопических признаков – 19,3%, включая стигматы высокого риска рецидива кровотечения – 14,3%, клинических симптомов желудочной кровопотери – 14,4%. Риск осложнений и летальности связан как с частым латентным течением, так и с эскалацией потребления НПВП.

Ключевые слова: язвенная болезнь, слизистая оболочка желудка, двенадцатиперстная кишка, факторы риска желудочного кровотечения, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Штыгашева О.В., Агеева Е.С. Предикторы urgentных осложнений язвенной болезни. *Медицинский совет.* 2023;17(8):28–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of urgent complications of peptic ulcer

Olga V. Shtygashева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>, olgashtygashева@rambler.ru

Elizaveta S. Ageeva², <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>, ageevaeliz@rambler.ru

¹ Katanov Khakass State University; 655000, 92, Lenin Ave., Abakan, Russia

² Vernadsky Crimean Federal University; 295051, 5/2, Lenin Boulevard, Simferopol, Russia

Abstract

Introduction. In recent decades, there has been a decrease in the prevalence of peptic ulcer (PU), but this trend does not correlate with the frequency of bleeding and mortality from PU: the disease remains the main cause of bleeding with a high mortality rate. **Aim.** To study the predictors of urgent complications of PU, using endoscopic, laboratory and clinical signs of gastric bleeding.

Materials and methods. Observational cross-sectional (one-stage) study of 181 hospital patients diagnosed with ulcerative disease (84 men, 97 women), mean age 53 ± 27.6 (18–89) years. The stratification of endoscopic characteristics of ulcerative defects of the mucous membrane of the stomach and duodenum (DU) was carried out according to the Clinical guidelines "Diagnosis and treatment of PU in adults (2020)", bleeding assessment – according to the Forrest classification (1974), selection of patients' age by periods: 18–35 years (young age); 36–59 years (average age); 60–74 years old (old age); 75–89 years old (old age).

Results. The results of studies have shown that the potential for ulcer bleeding is increased in the presence of the following factors. An increase in the patient's age (the proportion of middle age is 44.2%, the elderly – 35.4%) and male gender. Duration of ulcer history (46.9%), *H. pylori*-positivity (74.6%); comorbidities requiring anticoagulants, antiplatelet agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (70.1%), the presence of two or more risk factors (20.4%).

Conclusion. Not only predictors of urgent complications of PU have been established, but also a dissonance indicating a high frequency of occult bleeding in the disease. The frequency of laboratory symptoms of anemia – 55.8%; endoscopic signs – 19.3%, including stigmata of a high risk of rebleeding – 14.3%; clinical symptoms of gastric blood loss – 14.4%. The risk of complications and mortality is associated with both frequent latent course and escalation of NSAID consumption.

Keywords: peptic ulcer, gastric mucosa, duodenum, risk factors for gastric bleeding, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Shtygasheva O.V., Ageeva E.S. Predictors of urgent complications of peptic ulcer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-132>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в течение жизни могут заболеть 11–14% мужчин и 8–11% женщин [1]. Несмотря на то что в последние десятилетия отмечается снижение распространенности ЯБ в России, странах Западной Европы, Северной Америки, этот процесс не коррелирует с частотой язвенных кровотечений [2, 3]. ЯБ остается главной причиной кровотечений с высоким уровнем смертности [4–7]. На долю кровотечений, осложняющих ЯБ, приходится 39–55% всех желудочно-кишечных кровотечений. Рецидивы язвенных кровотечений остаются нерешенной проблемой. В большинстве случаев ЯБ (80–85%) гемостаз происходит спонтанно. Однако у каждого пятого пациента возникает рецидив, а летальность повышается на 30–40% [8–10]. В связи с этим мы провели собственное исследование и анализ литературы [11–14], посвященный аспектам этой проблемы.

Цель исследования – изучить предикторы urgentных осложнений ЯБ, используя эндоскопические, лабораторные и клинические признаки желудочных кровотечений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное поперечное (одномоментное) исследование пациентов госпитального контингента ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г.Я. Ремишевской», отобранных по картам стационарного наблюдения (форма 003/у) с диагнозом ЯБ. Диагноз верифицирован на основании эндоскопического исследования (100%) согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (K25, K26). В 2018–2020 гг. зарегистрирован 371 случай ЯБ среди пациентов хирургического (51,2%) и терапевтического (48,8%) профиля. Случайным методом отобран каждый второй пациент (48,8%, $n = 181$), составивший когорту исследования: 53,6% ($n = 97$) женщин и 46,4% ($n = 84$) мужчин, средний возраст $53 \pm 27,6$ года (от 18 до 89 лет).

Селекция возраста пациентов проводилась по периодам:

- 18–35 лет (молодой возраст);
- 36–59 лет (средний);
- 60–74 лет (пожилой);
- 75–89 лет (старческий).

Применялась стратификация эндоскопических характеристик язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК согласно клиническим рекомендациям по ЯБ [15, 16]. Оценка кровотечения проводилась по классификации Forrest (1974):

- F1 – активный процесс кровотечения:
 - Ia – продолжающееся струйное кровотечение;
 - Ib – продолжающееся капиллярное кровотечение;

■ F2:

- IIa – на дне язвы тромбированный сосуд диаметром менее 2 мм;
- IIb – на дне язвы фиксированный сгусток диаметром более 2 мм;
- IIc – на дне язвы черные мелкие тромбированные пятна;

■ F3 – кровотечение не выявлено.

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ STATISTICA 8.1. В связи с тем что распределение сравниваемых показателей отличалось от нормального, применяли непараметрическую статистику. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 и Q_3). Качественные переменные представлены абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для оценки связи признаков для независимых групп применяли сравнение по критерию Манна – Уитни для двух групп и критерию χ^2 Пирсона. Коэффициент считался статистически значимым при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты госпитального контингента с ЯБ имели текущее обострение (100%). Наряду с острыми язвами язвы в стадии красного или белого рубца фиксировались у 6,6% пациентов; рубцовая язвенная деформация выходного отдела желудка/ДПК – у 40,3% пациентов (длительный язвенный анамнез – 46,9%). Преобладали случаи множественных язвенных дефектов слизистой оболочки (60,3%) по сравнению с единственными (39,7%), а также язвы малых (до 0,5 см) и средних (0,6–1,9 см) размеров в диаметре, составившие большинство случаев (92,7%).

У каждого третьего (30,9%) пациента с ЯБ фиксировались urgentные осложнения – кровотечение и перфорация язвы. Кровотечение осложняло развитие заболевания в 1,9 раза чаще, чем перфорация. Суммарное бремя urgentных осложнений у мужчин в 1,5 раза превышало таковое у женщин (38,1 и 22,7% соответственно). Частота кровотечений у мужчин встречалась в 1,7 раза чаще, чем у женщин (25,0 и 14,4% соответственно), аналогичная закономерность различий по полу сложилась и для частоты перфораций (1,8 раза).

В 70,2% случаев пациенты имели сопутствующие заболевания, ассоциированные с регулярным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) / аспирина, документированные в анамнезе: артериальная гипертензия – 43,6%; ишемическая болезнь сердца (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз) – 22,1%; ревматоидный артрит – 4,4%. Обострение ЯБ совпадало с приемом НПВП в 14,9% случаев, среди таких пациентов женщин

было в 1,7 раза больше, чем мужчин (17,5 и 11,9% соответственно).

Частота urgentных осложнений ЯБ имела зависимость от возраста пациентов. Среди госпитализированных с язвенным кровотечением ($n = 35$) каждый второй (9,4%, $n = 17$) был среднего возраста (36–59 лет), каждый четвертый (4,4%, $n = 8$) – пожилого возраста (60–74 лет). Частота кровотечений в группе 36–59 лет у мужчин была в 3,8 раза выше, чем у женщин (15,5 и 4,1% соответственно, $p = 0,002$), а в группе 60–74 года частота осложнения у мужчин и женщин не различалась (4,8 и 4,1% соответственно). Возраст пациентов с ЯБ, перенесших перфорацию ($n = 18$), чаще был 60–74 года – 5,0% ($n = 9$) и 36–59 лет – 3,3% ($n = 6$). Суммарное бремя осложнений было максимальным в группе пациентов 36–59 лет (21,7%), показатель у мужчин (38,1%) превосходил показатель женщин (17,5%, $p = 0,001$) в 2,2 раза.

Каждый пятый (19,3%) пациент госпитализирован в связи с острым желудочным кровотечением. Мы стратифицировали стигматы высокого риска рецидива кровотечения на основании протоколов эндоскопического исследования, которые связывают с активным кровотечением и лежащим над поражением свежим сгустком. Доля пациентов с аналогичными признаками (F1 – активный процесс кровотечения) составила 45,7% с одинаковой частотой среди мужчин (14,3%) и женщин (14,3%), чаще у пациентов 36–59 лет (табл. 1).

Самой частой локализацией язвенного дефекта у пациентов, госпитализированных с язвенным кровотечением, была ДПК (45,7%), включая луковицу (40,0%), как у женщин (47,6%), так и у мужчин (42,8%). При язвах желудка осложнение чаще всего было связано с мезогастральным (20,0%) и дистальным (14,3%) расположением (табл. 2).

Мы изучили частоту анемии на основании снижения гемоглобина и гематокрита в генеральной совокупности пациентов госпитального контингента с ЯБ. Уровень гемоглобина ниже 110 г/л выявлялся у каждого четвертого пациента (26,5%, $n = 48$), а гематокрита менее 35% – у каждого третьего (29,3%, $n = 53$), что значительно чаще, чем частота кровотечения по данным эндоскопического контроля – 19,3% ($n = 35$). Среди пациентов с анемией снижение гемоглобина ниже 90 г/л фиксировалось в половине случаев – 12,7% ($n = 23$), у женщин (16,5%, $n = 16$) чаще, чем у мужчин (8,3%, $n = 7$), $p = 0,02$. Среди пациентов, имеющих низкий уровень гематокрита, наблюдалась аналогичная тенденция: у 13,8% ($n = 25$) показатель гематокрита был ниже 29%, среди женщин – у 11,9% ($n = 10$), среди мужчин – у 15,5% ($n = 15$) ($p = 0,01$).

Уровень гемоглобина менее 110 г/л среди пациентов среднего возраста чаще встречался у мужчин (10,7%), чем у женщин (6,2%) и регистрировался в 1,6 раза чаще, чем у пожилых пациентов (5,0%). Уровень гемоглобина менее 90 г/л также преобладал у пациентов среднего возраста, однако среди женщин (6,2%) встречался несколько чаще, чем у мужчин (5,9%). Показатели гематокрита ниже 35% у пациентов 36–59 лет (9,9%) фиксировались чаще в 2,6 раза по сравнению с группой 60–74 года (3,9%). В обеих возрастных группах низкие показатели чаще

● **Таблица 1.** Стигматы высокого риска рецидива кровотечения у пациентов с язвенной болезнью, госпитализированных в связи осложнением, % (n)

● **Table 1.** High risk stigmata of rebleeding in patients with peptic ulcer who were hospitalized owing to complications, % (n)

Признаки кровотечения по J.A. Forrest		Все (n = 35)	Мужчины (n = 21)	Женщины (n = 14)	p
F1 – активный процесс кровотечения	Ia	5,7 (2)	4,8 (1)	7,1 (1)	0,7
	Ib	8,6 (3)	9,5 (2)	7,1 (1)	0,8
F2 – кровотечение остановилось	IIa	11,4 (4)	19,04 (4)	0 (0)	0,08
	IIb	20 (7)	19,04 (4)	21,4 (3)	0,8
	IIc	34,3 (12)	28,6 (6)	42,8 (6)	0,4
F3 – кровотечение не выявлено		20 (7)	19,04 (4)	21,4 (3)	0,9

● **Таблица 2.** Структура пациентов с кровотечением по локализации язвы, % (n)

● **Table 2.** Profile of patients with bleeding according to ulcer localization, % (n)

Локализация язвенной болезни	Все (n = 35)	Мужчины (n = 21)	Женщины (n = 14)	p
Желудок	40 (14)	38,1 (8)	42,8 (6)	0,3
Проксимальная	5,7 (2)	4,7 (1)	7,1 (1)	0,7
Мезогастральная	20 (7)	23,8 (5)	14,3 (2)	0,6
Дистальная	14,3 (5)	9,5 (2)	21,4 (3)	0,4
Двенадцатиперстная кишка	45,7 (16)	47,6 (10)	42,8 (6)	0,4
Луковица	40 (14)	42,8 (9)	35,7 (5)	0,4
Постбульбарный отдел	5,7 (2)	4,7 (1)	7,1 (1)	0,7
Сочетанная локализация	14,3 (5)	14,3 (3)	14,3 (2)	0,6

регистрировались у женщин. С уровнем гематокрита менее 29% доля пациентов средних лет (7,7%) также преобладала над группой пожилых (3,9%) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность изучения ЯБ сосредоточена на высоком уровне смертности вследствие кровотечений и их рецидивов [17–20]. Считается, что наиболее часто желудочно-кишечные кровотечения ассоциированы с ЯБ желудка и ДПК [21–24]. Сопоставление наших данных с результатами публикаций [25–27] позволило сделать вывод о том, что риск осложнений и высокой госпитальной летальности связан как с частым латентным течением, так и с эскалацией потребления НПВП [9, 28]. Язвы желудка и ДПК, ассоциированные с НПВП, возникают у 20–25% пациентов, принимающих эти лекарственные средства [11, 12, 29]. Прием НПВП повышает риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в 3–5 раз, а риск кровотечений и перфораций – в 8 раз. У мужчин кровотечения из желудка и ДПК встречаются в 2,5–3 раза чаще, чем у женщин [2].

К особенностям витального анамнеза пациентов, повышающим риск развития НПВП-ассоциированных язв

● **Таблица 3.** Частота лабораторных признаков анемии у пациентов с язвенной болезнью в зависимости от возраста и пола, % (n)
 ● **Table 3.** Frequency of laboratory signs of anaemia in patients with peptic ulcer by age and sex, % (n)

Показатель	Возраст, лет	Все (n = 181)	Мужчины (n = 84)	Женщины (n = 97)	p
Гемоглобин <110 г/л	Все	13,8 (25)	14,3 (12)	13,4 (13)	0,4
	18–35	0,5 (1)	0 (0)	1,03 (1)	0,5
	36–59	8,3 (15)	10,7 (9)	6,2 (6)	0,1
	60–74	5 (9)	3,6 (3)	6,2 (6)	0,8
	75–89	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Гемоглобин <90 г/л	Все	12,7 (23)	8,3 (7)	16,5 (16)	0,02
	18–35	0,6 (1)	0 (0)	1,03 (1)	0,2
	36–59	6,1 (11)	5,9 (5)	6,2 (6)	0,1
	60–74	4,4 (8)	2,4 (2)	6,2 (6)	0,6
	75–89	1,7 (3)	0 (0)	3,1 (3)	0,2
Гематокрит <35%	Все	15,5 (28)	13,1 (11)	17,5 (17)	0,4
	18–35	1,1 (2)	0 (0)	2,1 (2)	0,5
	36–59	9,9 (18)	9,5 (8)	10,3 (10)	0,06
	60–74	3,9 (7)	3,6 (3)	4,1 (4)	0,6
	75–89	0,6 (1)	0 (0)	1,03 (1)	0,3
Гематокрит <29%	Все	13,8 (25)	11,9 (10)	15,5 (15)	0,01
	18–35	0,6 (1)	0 (0)	1,03 (1)	0,4
	36–59	7,7 (14)	9,5 (8)	6,2 (6)	0,1
	60–74	3,9 (7)	2,4 (2)	5,1 (5)	0,8
	75–89	1,7 (3)	0 (0)	3,1 (3)	0,4

можно отнести наличие ЯБ и ее осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, симультанный прием препаратов, в том числе нескольких НПВП в высоких дозах, кортикостероидов и антикоагулянтов. Пожилой возраст пациентов также является фактором риска [13, 30]. К числу предикторов повторных кровотечений можно отнести большие язвы и их локализацию [14]. У *Helicobacter pylori* позитивных пациентов, принимающих НПВП, риск развития эрозий и язв существенно выше [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование риска развития осложнений требует системности (выделение предикторов в когорте/популяции) и практической ориентированности врача (обязательной оценки предикторов у индивидуума).

В когорте пациентов с ЯБ выявлены предикторы urgentных осложнений. Потенциал геморрагий повышается при увеличении возраста (средний и пожилой – 44,2 и 35,4% соответственно) и при мужском поле пациентов; при длительности язвенного анамнеза (46,9%); *H. pylori* позитивности (74,6%); сопутствующей патологии, требующей приема антикоагулянтов, антиагрегантов и НПВП (70,1%); наличии двух и более факторов риска симультанно (20,4%). Множественный характер язвенных дефектов (60,3%), локализованных в луковице ДПК, дистальных и мезогастральных отделах желудка также ассоциирован с риском кровотечения.

Установлен диссонанс, указывающий на оккультные кровотечения при ЯБ: частота лабораторных симптомов анемии – 55,8%, эндоскопических признаков – 19,3%, включая стигматы высокого риска рецидива кровотечения – 14,3%, клинических симптомов желудочной кровопотери – 14,4%.

Поступила / Received 09.01.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2023
 Принята в печать / Accepted 01.03.2023

Список литературы / References

- Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. In: Feldman M., Friedman L., Brandt L. (eds.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. Chapter 53.
- Holster I.L., Kuipers E.J. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2012;18(11):1202–1207. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i11.1202>.
- Gralnek I.M., Dumonceau J.M., Kuipers E.J., Lanas A., Sanders D.S., Kurien M. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1–46. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393172>.
- Brullet E., Garcia-Iglesias P., Calvet X., Papo M., Planella M., Pardo A. et al. Endoscopist's Judgment Is as Useful as Risk Scores for Predicting Outcome in Peptic Ulcer Bleeding: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):408. <https://doi.org/10.3390/jcm9020408>.
- Wilkins T., Wheeler B., Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(5):294–300. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0301/p294.html>.
- Mullady D.K., Wang A.Y., Waschke K.A. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1120–1128. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.095>.
- Barkun A.N., Almadi M., Kuipers E.J., Laine L., Sung J., Tse F. et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805–822. <https://doi.org/10.7326/M19-1795>.
- Barkun A.N., Adam V., Lu Y., Chen Y.L., Martel M. Using Hemospray Improves the Cost-effectiveness Ratio in the Management of Upper Gastrointestinal Nonvariceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(1):36–44. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000709>.
- Van Leerdam M.E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):209–224. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.10.011>.
- Быстров С.А., Каторкин С.Е., Личман Л.А., Лисин О.Е. Сравнение шкал прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения в стационаре. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):41–44. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13012>.
- Быстров С.А., Каторкин С.Е., Личман Л.А., Лисин О.Е. Comparison of prediction scales of recurrent ulcer gastroduodenal bleeding in hospital. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1):41–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13012>.
- Hawkey C.I., Wight N.J. NSAIDs and gastrointestinal complications. In: *LSC Life Science Communications*. London; 2001, pp. 1–56.
- May A., Hahn E.G. Ulkus und Erosionen durch Medikamente. In: Hahn E.G., Riemann J.F. (eds.). *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 2000. Vol. 1, pp. 756–762.
- Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–738. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>.
- Lai Y., Xu Y., Zhu Z., Pan X., Long S., Liao W. et al. Development and validation of a model to predict rebleeding within three days after endoscopic hemostasis for high-risk peptic ulcer bleeding. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02145-9>.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению язвенной болезни. 2020.

- ческой ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):40–54. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/95>.
- Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Yu.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):40–54. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/95>.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsarkov P.V., Korolev M.P., Andreev D.N., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
18. Kim M.S., Choi J., Shin W.C. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):136. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1051-8>.
19. Stanley A.J., Laine L., Dalton H.R., Ngu J.H., Schultz M., Abazi R. et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017;356:i6432. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6432>.
20. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(4):17–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18226544>.
- Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev N.G., Andreev D.N. Important practical results and current trends in the study of diseases of the stomach and duodenum. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(4):17–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18226544>.
21. Lu X., Zhang X., Chen H. Comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems for the prediction of the risk of in-hospital death among patients with upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(6):467–473. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6496/2019>.
22. Dong Z., Wang J., Zhan T., Zhang H., Yi L., Xu S. A New Scoring System to Predict Poor Clinical Outcomes in Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding Patients with High-Risk Stigmata. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;5032657. <https://doi.org/10.1155/2018/5032657>.
23. Валеев М.В., Тимербулатов Ш.В. Факторы риска рецидива язвенного кровотечения. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(3):435–440. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-435>.
- Valeev M.V., Timerbulatov Sh.V. Risk factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):435–440. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-435>.
24. Савельев В.С. (ред.). *Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости*. М.: Трида-Х; 2005. 640 с.
- Saveliev V.S. (ed.). *Guidelines for emergency surgery of the abdominal cavity*. Moscow: Triada-X; 2005. 640 p. (In Russ.)
25. Wuert B.A., Rockey D.C. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1286–1293. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4882-6>.
26. Savides T.J., Jensen D.M. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(2):465–487. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70123-0](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70123-0).
27. Targownik L.E., Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993–2003. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1459–1466. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.018>.
28. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Соколова П.Ю. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(12):77–80. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2012/12/030023-120720121215>.
- Lebedev N.V., Klimov A.E., Sokolova P.Yu. Prognosing the gastroduodenal ulcer bleeding recurrence. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(12):77–80. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2012/12/030023-120720121215>.
29. Маев И.В., Цуканов В.В., Третьякова О.В., Каспаров Э.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г., Васютин А.В. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений. *Фарматека*. 2012;(2):56–59. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8349>.
- Maev I.V., Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Kasparov E.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev N.G., Vasyutin A.V. Therapeutic aspects of the treatment of ulcerative bleeding. *Farmateka*. 2012;2:56–59. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8349>.
30. Jiménez Rosales R., Martínez-Cara J.G., Vadillo-Calles F., Ortega-Suazo E.J., Abellán-Alfocea P., Redondo-Cerezo E. Analysis of rebleeding in cases of an upper gastrointestinal bleed in a single center series. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(3):189–192. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5702/2018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Штыгашева
 Концепция и дизайн исследования – О.В. Штыгашева
 Написание текста – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева
 Сбор и обработка материала – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева
 Обзор литературы – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева
 Анализ материала – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Shtygasheva
 Study concept and design – Olga V. Shtygasheva
 Text development – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva
 Collection and processing of material – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva
 Literature review – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva
 Material analysis – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva

Информация об авторах:

Штыгашева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова; 655000, Россия, Абакан, пр-т Ленина, д. 92; olgashtygasheva@rambler.ru
Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/2; ageevaeliz@rambler.ru

Information about the authors:

Olga V. Shtygasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Katanov Khakass State University; 655000, 92, Lenin Ave., Abakan, Russia; olgashtygasheva@rambler.ru
Elizaveta S. Ageeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, Vernadsky Crimean Federal University; 295051, 5/2, Lenin Boulevard, Simferopol, Russia; ageevaeliz@rambler.ru

Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний

С.В. Тихонов^{1✉}, sergeyvt2702@gmail.com, Е.Н. Карева^{2,3}, С.Ю. Сереброва^{2,4}, Г.Ф. Василенко⁴, М.К. Васильева¹, С.А. Махортова¹, Н.В. Павлова⁵

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

⁵ ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в большинстве европейских стран и Российской Федерации находится на уровне 15–20%. Соляная кислота играет существенную, а иногда и основную роль в повреждении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ). Несмотря на наличие различных классов препаратов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, КЗЗ продолжают оставаться актуальной медицинской проблемой. В обзорной статье рассматриваются вопросы фармакологического лечения КЗЗ. Подробно описаны такие классы лекарственных препаратов, как антациды, H₂-гистаминовые блокаторы, гастропротекторы, калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты. Особое внимание уделяется группе ингибиторов протонной помпы (ИПП). В работе оцениваются достоинства каждого класса препаратов, их значимость в терапии КЗЗ. Одним из наиболее популярных ИПП в Российской Федерации является омепразол. Эффективность лекарственного препарата определяется фармакокинетическими параметрами, в частности биодоступностью. Биодоступность омепразола различных торговых наименований варьируется в широких пределах. Для увеличения скорости и полноты растворения, а следовательно, и биодоступности плохо растворимых молекул в современной фармацевтической промышленности используют в качестве вспомогательных веществ различные дезинтегранты. Добавление в новую лекарственную форму Омез® с технологией «МиниКапс» супер-дезинтегранта натрия карбоксиметилкрахмала способствует ускоренному и более полному поступлению омепразола в системный кровоток, т. е. повышает биодоступность. Кроме того, новационная лекарственная форма имеет объем на 30% меньший чем классическая капсула, что обеспечивает повышение удобства применения и приверженности лечению.

Ключевые слова: ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, омепразол, биодоступность, карбоксиметилкрахмал натрия, compliance, приверженность

Для цитирования: Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Василенко Г.Ф., Васильева М.К., Махортова С.А., Павлова Н.В. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет.* 2023;17(8):33–40. <https://doi.org/10.21518/ms2023-133>.

Конфликт интересов: Павлова Н.В. – сотрудник медицинского отдела ООО «Др. Редди's Лабораторис». Это никак не повлияло на результаты исследования, выводы и мнение авторов.

New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases

Sergey V. Tikhonov^{1✉}, sergeyvt2702@gmail.com, Elena N. Kareva^{2,3}, Svetlana Yu. Serebrova^{2,4}, Galina F. Vasilenko⁴, Maria K. Vasilyeva¹, Svetlana A. Makhortova¹, Nadezhda V. Pavlova⁵

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

⁵ Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

The prevalence of GERD in most European countries and the Russian Federation is at the level of 15–20%. Hydrochloric acid plays a significant and sometimes major role in damage to the mucosa of the upper gastrointestinal tract (GIT) in patients with various acid-related diseases. Despite the presence of various classes of drugs that reduce the damaging effect of hydro-

chloric acid on the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, acid-related diseases continues to be an urgent medical problem. The review article discusses the issues of pharmacological treatment of acid-related diseases. Such classes of drugs as antacids, H₂-histamine blockers, gastroprotectors, potassium-competitive blockers of hydrochloric acid secretion are described in detail. Particular attention is paid to the group of proton pump inhibitors (PPIs). The paper evaluates the merits of each class of drugs, their significance in the treatment of acid-related diseases. One of the most popular PPIs in the Russian Federation is omeprazole. The effectiveness of the drug is determined by pharmacokinetic parameters, in particular bioavailability. The bioavailability of omeprazole of various trade names varies widely. To increase the rate and completeness of dissolution, and hence the bioavailability of poorly soluble molecules in the modern pharmaceutical industry, various disintegrants are used as excipients. The addition of sodium superdisintegrant carboxymethyl starch to the new Omez® dosage form with MiniCaps technology promotes an accelerated and more complete intake of omeprazole into the systemic circulation, helping to increase bioavailability. In addition, the innovative dosage form has a volume that is 30% smaller than the classic capsule, which improves ease of use and adherence to treatment.

Keywords: GERD, proton pump inhibitors, omeprazole, bioavailability, sodium carboxymethyl starch, compliance, commitment

For citation: Tikhonov S.V., Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Vasilenko G.F., Vasilyeva M.K., Makhortova S.A., Pavlova N.V. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-133>.

Conflict of interest: N.V. Pavlova – Employee of the Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories. This did not affect the results of the study, the conclusions and the opinion of the authors.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на наличие различных классов препаратов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кислотозависимые заболевания (КЗЗ) остаются актуальной медицинской проблемой.

При анализе базы данных научных публикаций MedLine определяется стабильный ежегодный прирост количества статей, посвященных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональной диспепсии и хроническому гастриту.

Распространенность ГЭРБ в большинстве европейских стран и Российской Федерации находится на уровне 15–20%, среди крупных густонаселенных государств минимальная встречаемость ГЭРБ отмечается в Китае – менее 10%, а максимальная в Индии – более 25% населения [1]. Согласно эпидемиологическим данным, от 7 до 41% популяции (в среднем 25%) испытывают симптомы диспепсии [2]. Хеликобактерная инфекция, тесно ассоциированная с хроническим гастритом, выявляется у 35–48,4% россиян [3].

Низкий pH в просвете желудка обеспечивает противомикробное действие, денатурацию белков пищи, активацию ферментов желудочного сока, стимуляцию экскреторной активности поджелудочной железы, адсорбцию железа, кальция, витамина B₁₂, других витаминов и микроэлементов [4].

Несмотря на вышеперечисленные защитные и регуляторные эффекты, соляная кислота играет существенную, а иногда и основную роль в повреждении слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у пациентов с различными КЗЗ. На рис. 1 представлены модифицированные весы Шея, обозначающие факторы, способствующие повреждению или отвечающие за защиту слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Механизм действия основных классов препаратов, используемых для лечения КЗЗ, основывается либо на нивелировании факторов агрессии, либо потенцировании защитных механизмов.

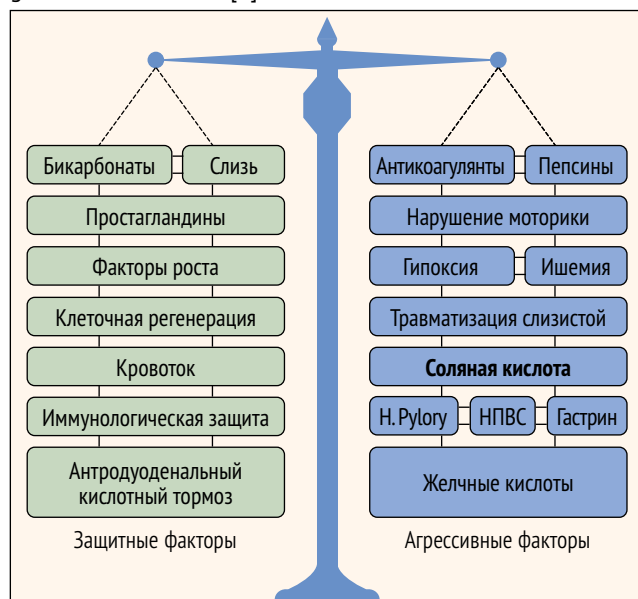
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЗЗ

В медицинской практике используется несколько основных подходов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ:

- связывание соляной кислоты, находящейся в просвете желудка;
- блокирование синтеза соляной кислоты париетальными клетками;
- гастропротекция – защита слизистой оболочки желудка от воздействия соляной кислоты, пищеварительных ферментов, желчных кислот и других повреждающих факторов (рис. 2).

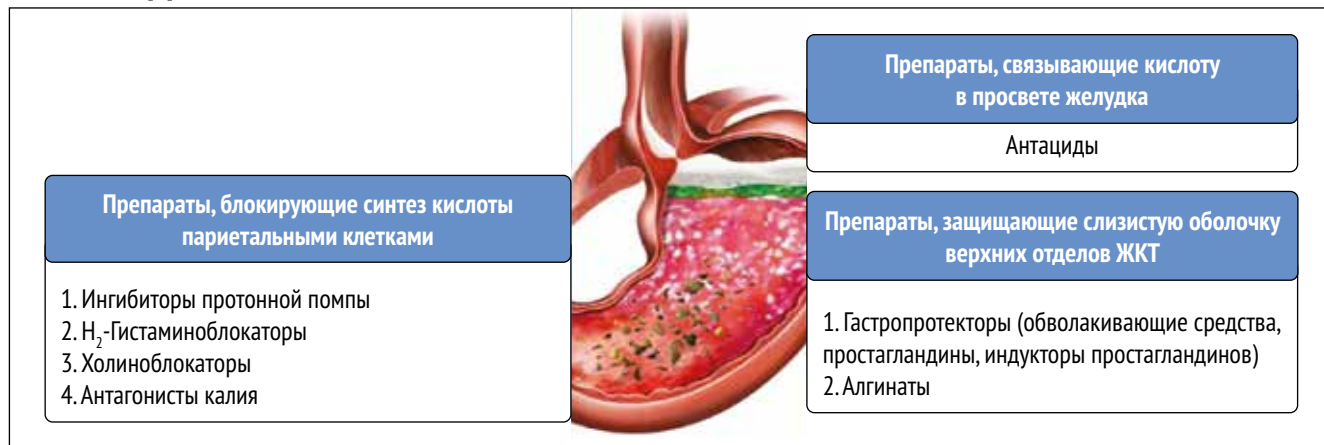
● **Рисунок 1.** Модифицированные весы Шея, представляющие факторы повреждения и защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [5]

● **Figure 1.** Modified Shey's scale representing factors of damage and protection of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract [5]



● **Рисунок 2.** Основные группы лекарственных препаратов, уменьшающих повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ [6]

● **Figure 2.** The major groups of drugs that reduce the corrosive action of hydrochloric acid on the mucosa of the upper gastrointestinal tract [6]



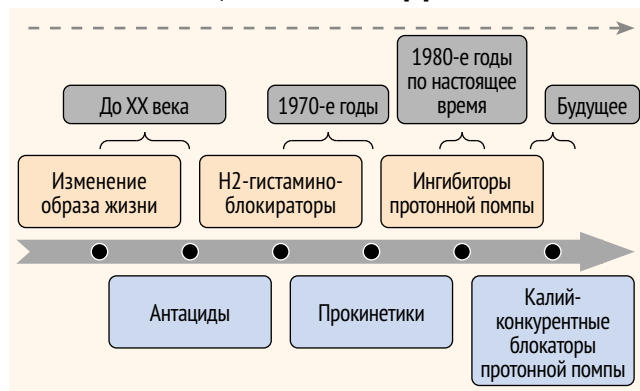
Основные классы лекарственных препаратов для лечения КЗЗ появлялись в клинической практике последовательно, при этом новые классы, как правило, превосходили предшествующие по эффективности и безопасности (рис. 3).

Антациды

В данную группу лекарственных средств входят различные неорганические соединения, способные нейтрализовать соляную кислоту. Антациды применяются в медицине на протяжении тысячелетий. Так, в древности было распространено потребление минеральной земли, богатой различными солями алюминия, магния и кальция, порошка из скорлупы, содержащей карбонат кальция. С начала XX в. стали обсуждать побочные эффекты (системный ацидоз, синдром рикошета) наиболее широко используемого всасывающегося антацида гидрокарбоната натрия. Одним из первых невсасывающихся антацидов стал коллоидный гидроксид алюминия, который оказался более эффективным и безопасным, чем пищевая сода. На данный момент к всасывающимся антацидам относятся: гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, карбонат магния, окись магния и другие

● **Рисунок 3.** Динамика появления новых классов препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний [7]

● **Figure 3.** Changes in evolution of new drug classes for the treatment of acid-dependent diseases [7]



средства. Невсасывающиеся антациды представлены гидроокисью алюминия, фосфатом алюминия, гидроокисью магния, трисиликатом магния. В клинической практике нередко используется альгинат натрия в комбинации с антацидами [8].

Наиболее часто встречающимися нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) антацидов являются остеопения, остеомалация, микроцитарная анемия, нейротоксичность, констипация, гипомагниемия, гипопаратиреоз, нефротоксичность [9]. Фактором, обуславливающим невозможность применения антацидов в качестве базисных препаратов, является короткая продолжительность их действия – в среднем от 20 до 160 минут и ограничения по рекомендованной длительности применения. В настоящее время антациды используют в качестве препаратов симптоматической и/или адъювантной терапии при различных КЗЗ [10, 11].

Гастропротекторы

Основными представителями гастропротекторов являются висмута трикалия дицитрат (обволакивающее, вяжущее средство) и ребамипид (цитопротективное средство).

Препараты висмута используются в медицине с XVII в. для лечения различных заболеваний ЖКТ. Гастропротективное действие висмута трикалия дицитрата основывается на способности селективно связываться с белками поврежденных мембран эпителия, образуя защитный слой от агрессивного желудочного содержимого. Кроме того, эффективность солей висмута связана с простагландин-опосредованным механизмом – индукция синтеза и секреции цитопротективных простагландинов. Бактерицидные свойства висмута трикалия дицитрата связаны с инактивацией белков и ферментов *H. pylori* [12].

Первые данные о ребамипиде были опубликованы в 1985 г. японскими учеными, описавшими антиульцерогенный эффект хинолинового производного. Молекула ребамипида стимулирует продукцию простагландина E_2 , гликопротеинов желудочной слизи, пролиферацию эпителиоцитов, экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов. Противовоспалительный эффект

ребамипида связан с ослаблением активности нейтрофилов и ингибированием продукции провоспалительных цитокинов на уровне слизистой оболочки ЖКТ [13].

В настоящее время гастропротекторы рассматриваются при КЗЗ в качестве препаратов адъювантной терапии, дополняющей препараты, уменьшающие синтез соляной кислоты.

Препараты, уменьшающие синтез соляной кислоты

Препараты, уменьшающие синтез соляной кислоты, действуют на париетальные клетки слизистой желудка. На базальной (обращенной в глубину слизистой) поверхности париетальных клеток локализуются рецепторы, регулирующие активность протонных помп. Протонная помпа, или H^+/K^+ -АТФаза, создает самый высокий трансмембранный градиент протонов среди известных в тканях млекопитающих. Работа протонных помп обеспечивается энергией молекул аденозинтрифосфата [14, 15].

На рис. 4 представлены основные разновидности рецепторов, регулирующих работу H^+/K^+ -АТФазы. Стимуляция M_3 -холинорецепторов ацетилхолином, H_2 -рецепторов гистамином, CCK_b -рецепторов гастрином способствует активации протонных помп. Противоположное действие на кислотопродукцию оказывают соматостатин и простагландин, через рецепторные поля на базальной поверхности париетальной клетки [16].

H_2 -гистаминоблокаторы

Первыми широко используемыми препаратами, блокирующими синтез соляной кислоты, стали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. За открытие данного класса препаратов J.W. Black получил Нобелевскую премию в 1988 г. [17].

Использование циметидина (исключен из ГРЛС) и препаратов следующих поколений – ранитидина (исключен из ГРЛС) и фамотидина значительно повысило эффективность терапии КЗЗ [18]. Однако у препаратов имеется ряд побочных эффектов, таких как развитие толерантности – уменьшение кислотосупрессии, сопровождающееся клинической неэффективностью, кардиотоксичность и пр. [19].

Ингибиторы протонной помпы

Создание класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) началось вскоре после открытия H^+/K^+ -АТФазы А. Ganser и J. Forte в 1973 г. [20]. Первым синтезированным представителем препаратов данной группы в 1975 г. стал тимопразол, а через 4 года зарегистрировали его производное – омепразол [21]. В 1988 г. омепразол был одобрен для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а в 1989 г. – ГЭРБ и синдрома Золлингера–Эллисона [22].

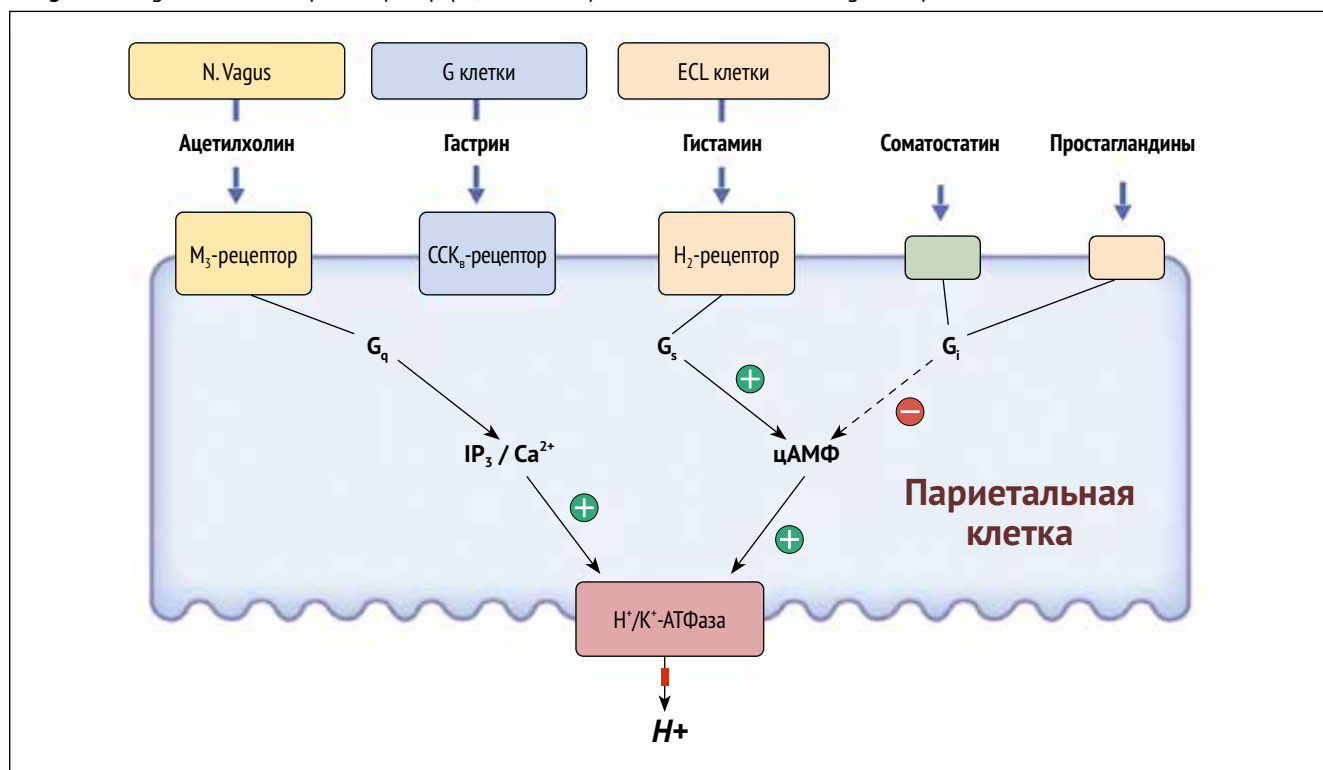
Более высокая эффективность, меньшее число побочных явлений в сравнении с H_2 -гистаминоблокаторами, включая отсутствие эффекта толерантности, способствовали тому, что ИПП являются препаратами выбора консервативной терапии КЗЗ [22].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 ИПП, омепразол является самым популярным представителем класса [23].

Омепразол селективно накапливается и активируется в условиях низкого pH в секреторных каналах париетальных клеток. Являясь слабым основанием и пролекарством, препарат присоединяет к себе ионы водорода исключительно в кислой среде. После протонирования и ряда структурных преобразований молекула

● **Рисунок 4.** Регуляция работы протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) на уровне париетальной клетки желудка

● **Figure 4.** Regulation of the proton pump (H^+/K^+ -ATPase) work at the level of the gastric parietal cell



пролекарства превращается в сульфенамид, или сульфеновую кислоту, активные формы омепразола, теряя при этом возможность проходить через биомембраны (катионная ловушка). Оба соединения необратимо связываются с цистеиновыми остатками активной H^+/K^+ -АТФазы, блокируя протонный канал, вследствие чего снижается стимулированная и базальная секреция соляной кислоты [24].

По мере синтеза новых протонных помп в секреторных канальцах париетальных клеток кислотообразование постепенно восстанавливается до прежнего уровня, причем скорость обновления определяет продолжительность антисекреторного эффекта [20]. Благодаря длительному периоду полужизни H^+/K^+ -АТФазы (около 54 ч), свидетельствующей о невысокой скорости обновления протонных помп, применение омепразола, необратимо выводящего протонный насос из рабочего состояния, стойко снижает кислотопродукцию, несмотря на короткий период полувыведения препарата (1,5–3 ч) [25].

Дополнительно к основному эффекту подавления кислотопродукции ИПП проявляют плейотропные эффекты, в том числе обладают антиоксидантной активностью [26].

При пероральном приеме омепразол проходит в неизменном виде через желудок за счет использования кислотоустойчивых лекарственных форм, абсорбируется из просвета тонкой кишки. Пик максимальной концентрации в плазме крови достигается через 0,5–1,5 ч. Все молекулы ИПП плохо растворяются в воде и демонстрируют относительно небольшую биодоступность, порядка 30–40%. Около 90–95% молекул омепразола связываются с альбумином и кислым α 1-гликопротеином в плазме крови. Метаболизм препарата практически полностью происходит в печени с образованием 6 фармакологически неактивных метаболитов, выведение которых преимущественно происходит через почки (до 80%), а также с желчью. Период полувыведения увеличивается при печеночной недостаточности [24].

Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты

В 2006 г. в Южной Корее было одобрено применение первого калий-конкурентного блокатора секреции соляной кислоты ревапразана [27]. Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты взаимодействуют с калий-связывающим доменом H^+/K^+ -АТФазы. В отличие от ИПП, они являются не пролекарствами, а активными молекулами, создающими концентрации в кислых компартментах париетальных клеток в тысячи раз более высокие, чем в плазме крови [26].

Калий-конкурентные блокаторы секреции соляной кислоты пока не продемонстрировали значимых клинических преимуществ перед ИПП. В сравнительном исследовании эффективность терапии лансопразолом и ревапразаном у пациентов с эрозивным эзофагитом статистически значимо не различалась [27].

Таким образом, ИПП, имеющие наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, остаются базисными препаратами для лечения широкого спектра КЗЗ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМППЫ

ИПП – основные препараты для лечения ГЭРБ, пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита, функциональной диспепсии, хронического гастрита, для профилактики и лечения гастропатий, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [28]. Наиболее продолжительные курсы терапии используют для лечения заболеваний пищевода – ГЭРБ, пищевода Барретта, эозинофильный эзофагит [29, 30].

НОВЫЕ ФОРМЫ ДОСТАВКИ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМППЫ

Особое внимание в настоящее время уделяется новым модифицированным лекарственным формам препаратов, повышающим биодоступность и эффективность терапии.

Использование новых вспомогательных веществ может повышать биодоступность лекарственного препарата. Биодоступность – это доля (в %) от вводимой дозы лекарственного препарата, которая попадает в системный кровоток в неизменном виде. Терапевтический эффект лекарственного препарата определяется, в том числе, его биодоступностью. На биодоступность препарата влияет ряд факторов:

- эндогенные факторы (особенности организма, анатомо-физиологическое состояние ЖКТ, печени, функциональная активность метаболических и транспортных ферментных систем, особенности системного кровотока и др.);
- фармацевтические характеристики лекарственного препарата (физико-химические свойства действующего вещества, вспомогательные вещества и их особенности, технология производства, лекарственная форма);
- внешние факторы, не связанные ни с физиологическими особенностями пациента, ни с лекарственным средством (прием пищи, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов) [31].

Лекарственная форма определяет скорость высвобождения и растворения действующего вещества, которое в дальнейшем подвергается абсорбции. Около 40% используемых в медицине лекарственных веществ имеют низкую биодоступность, обусловленную физико-химическими характеристиками молекул. В фармакологической промышленности существуют физические, химические, физико-химические и технологические методы, позволяющие повысить растворимость и увеличить проходимость действующего вещества через биологические мембраны. Одним из вариантов повышения биодоступности является применение вспомогательных веществ [32].

Ингибиторы протонной помпы – липофильные (гидрофобными) слабые основания. Низкая растворимость молекул ИПП в водной среде в просвете кишечника снижает их биодоступность. Для увеличения скорости и полноты растворения, а следовательно, и биодоступности плохо растворимых молекул в современной фармацевтической промышленности используют в качестве вспомогательных веществ различные дезинтегранты. Дезинтегранты

способствуют быстрому проникновению воды внутрь таблетки или пеллет и тем самым ускоряют процесс растворения действующих веществ, однако дезинтегранты прежних поколений часто вызывали образование гелевой прослойки, которая вторично затрудняет движение растворителя. Такого эффекта не наблюдается у супердезинтегранта карбоксиметилкрахмала натрия [33, 34]. Механизм его действия заключается в быстром и обширном набухании с минимальным гелеобразованием. По сравнению с высушенным крахмалом, который набухает в воде до 10–20%, модифицированный увеличивается в объеме до 200–300%.

Лекарственные формы омепразола имеют переменные показатели биодоступности. У новейшей формы Оmez® с технологией «МиниКапс» биодоступность после однократного приема внутрь составляет приблизительно 40% и увеличивается до 60% после постоянного приема 1 раз в сутки, тогда как у других форм не превышает 30–40%¹. Включение в лекарственную форму карбоксиметилкрахмала натрия позволило уменьшить массу наполнителя вдвое (за счет уменьшения содержания маннита и лаурилсульфата натрия), что позволило использовать капсулы меньшего размера. В Оmez® 20 мг в новой форме исключены сахароза и лактозы, добавлены сахарные сферы и гидроксид магния².


Новационная лекарственная форма омепразола – Оmez® «МиниКапс» не только повышает скорость

растворения и всасывания омепразола, от чего зависит терапевтический эффект, но и позволяет практически в 2 раза уменьшить размер капсулы при той же дозовой нагрузке. Это обеспечивает комфортность приема, что связано с повышением приверженности пациента к исполнению назначений врача и тем самым значительно снижает риск отказа пациента от приема лекарства при длительном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ИПП являются наиболее эффективным и безопасным классом лекарственных препаратов для лечения широкого спектра КЗЗ.

Одним из наиболее популярных ИПП в Российской Федерации является омепразол. Как и другие ИПП, омепразол имеет липофильную структуру, ввиду чего его растворение и всасывание из ЖКТ затруднены и зависят от используемой лекарственной формы. Биодоступность различных торговых наименований омепразола варьируется в широких пределах.

Обновленная форма Оmez® с новейшей технологией «МиниКапс» имеет ряд фармакологических преимуществ. За счет избавления от ряда балластных вспомогательных веществ (лактоза, сахароза) размер обновленного Оmez® 20 мг уменьшился практически вдвое, что повысило комфорт применения препарата, облегчило проглатывание капсулы. Добавление в новую лекарственную форму Оmez® с технологией «МиниКапс» супердезинтегранта натрия карбоксиметилкрахмала способствует ускоренному и более полному поступлению препарата в системный кровоток, т. е. повышает биодоступность омепразола. 

Поступила / Received 07.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2023

Принята в печать / Accepted 24.03.2023

Список литературы / References

- Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani-Dodaran M., Bazzoli F., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>.
- Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann G., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466–1479. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)00508-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)00508-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F).
- Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмерзичский В.И., Буторова Л.И., Абдулхакоев Р.А., Абдулхакоев С.Р. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–49. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49>.
- Bordin D.S., Plavnik R.G., Nevmerzitskiy V.I., Butorova L.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49>.
- Hall J.E., Hall M.E. *Medical Physiology*. Elsevier; 2020. 1150 p. Available at: <https://www.elsevierhealth.com.au/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology-e-book-9780323640039.html>.
- Sun D.C., Shay H. Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. *J Appl Physiol*. 1957;11(2):148–154. <https://doi.org/10.1152/jap.1957.11.2.148>.
- Кукес В.Г., Стародубцев А.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 832 с. Режим доступа: <https://bmfrk-birsk.ru/about/book/klinfarm.pdf>.
- Kukes V.G., Starodubtsev A.K. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2012. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://bmfrk-birsk.ru/about/book/klinfarm.pdf>.
- Zaterka S., Marion S.B., Roveda F., Perrotti M.A., Chinzon D. Historical perspective of gastroesophageal reflux disease clinical treatment. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(2):202–208. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-41>.
- Иванова О.И., Минускин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;(13):30–37. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/332?locale=ru_RU.
- Ivanova O.I., Minushkin O.N. Antacids in the modern treatment of acid-base disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(13):30–37. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/332?locale=ru_RU.
- Salisbury B.H., Terrell J.M. *Antacids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252305/>.
- Meyer W. Antacids--an historical overview. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(1):10–20. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600200>.
- 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>.

12. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В. Препараты висмута трикалия дидцтрата: от фармацевтических характеристик к клинической эффективности. *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):23–28. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6\(381\)-23-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28).
- Simanenkova V.I., Bakulina N.V., Tikhonov S.V. Bismuth tripotassium dicitrat: from pharmaceutical characteristics to clinical efficacy. *Medical Alphabet*. 2019;1(6):23–28. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6\(381\)-23-28](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-23-28).
13. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастро-энтеропротекции. *Терапевтический архив*. 2015;1(2):134–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134-137>.
- Simanenkova V.I., Tikhonov S.V. Rebamipide: New opportunities of gastroenteroprotection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;1(2):134–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134-137>.
14. Kimura T., Yoshida A., Tabuchi Y., Ikari A., Takeguchi N., Asano S. Stable expression of gastric proton pump activity at the cell surface. *J Biochem*. 2002;131(6):923–932. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003183>.
15. Abe K., Irie K., Nakanishi H., Suzuki H., Fujiyoshi Y. Crystal structures of the gastric proton pump. *Nature*. 2018;556(7700):214–218. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0003-8>.
16. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020;100(2):573–602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>.
17. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD); 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>.
18. Stein J., Rösch W. H2 blockers and antacids in gastrointestinal diseases. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(1):38–43. <https://doi.org/10.1002/pauz.200600203>.
19. Singh Bansal D., Louis-Auguste J. Oesophagus, stomach and duodenum. In: Bennett P.N., Brown M.J., Sharma P. (eds.). *Clinical Pharmacology*. 11th ed. Churchill Livingstone; 2012, chapter 32. pp. 528–535. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-4084-9.00071-9>.
20. Бордин Д.С., Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Лечение кислотозависимых заболеваний: история вопроса и актуальные проблемы. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):38–44. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93873>.
- Bordin D.S., Plotnikova E.Y., Sukhikh A.S. Treatment of acid-dependent diseases: background and topical issues. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):38–44. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93873>.
21. Бельмер С.В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний. *Доктор.Ру*. 2004;(6):6–9. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1881>.
- Belmer S.V. Acid-dependent conditions: pharmacological approach to treatment. *Doktor.Ru*. 2004;(6):6–9. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/1881>.
22. Zhang Y.S., Li Q., He B.S., Liu R., Li Z.J. Proton pump inhibitors therapy vs H2 receptor antagonists' therapy for upper gastrointestinal bleeding after endoscopy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6341–6351. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6341>.
23. Мазова Н.В., Марченко А.Л., Марченко Н.В. Анализ фармацевтического рынка на примере лекарственных препаратов группы ингибиторов протонной помпы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):272–277. Режим доступа: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/441/436>.
- Mazova N.V., Marchenko A.L., Marchenko N.V. The analysis of the pharmaceutical market on the example of medicines of group of inhibitors of the proton. *Drug Development and Registration*. 2017;(2):272–277. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/441/436>.
24. Oosterhuis B., Jonkman J.H. Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion*. 1989;44(Suppl):19–17. <https://doi.org/10.1159/000200098>.
25. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *ПМЖ*. 2021;29(4):68–73. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/farmakogeneticheskoe-upravlenie-effektivnostyu-i-bezopasnostyu-ingibitorov-protonnykh-pomp/>.
- Kareva E.N. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;29(4):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/farmakogeneticheskoe-upravlenie-effektivnostyu-i-bezopasnostyu-ingibitorov-protonnykh-pomp/>.
26. Abed M.N., Allassaf F.A., Jasim M.H.M., Alfahad M., Qazzaz M.E. Comparison of Antioxidant Effects of the Proton Pump-Inhibiting Drugs Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole. *Pharmacology*. 2020;105(11–12):645–651. <https://doi.org/10.1159/000506232>.
27. Inatomi N., Matsukawa J., Sakurai Y., Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;168:12–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514776/>.
28. Leowattana W., Leowattana T. Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(28):3608–3619. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i28.3608>.
29. Shaheen NJ., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):559–587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>.
30. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N., Stollman N.H., Stukus D.R. et al. AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416–423. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.03.020>.
31. Kilcoyne A., O'Connor D., Ambrey P. *Bioavailability and bioequivalence*. Pharmaceutical Medicine, Oxford Specialist Handbooks. Oxford; 2013. <https://doi.org/10.1093/med/9780199609147.003.0052>.
32. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блинская Е.В., Карбушева Е.Ю., Турчинская К.Г., Михеева А.С. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(4):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18267132>.
- Alekseev K.V., Tikhonova N.V., Blinskaya Ye.V., Karbusheva Ye.U., Turchinskaya K.G., Mikheeva A.S. et al. Technology of raising the availability of biologic and pharmaceutical drugs. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;19(4):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18267132>.
33. Снежова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):62–72. Режим доступа: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/634>.
- Smekhova I.E., Vainshtein V.A., Ladutko Y.M., Druzhininskaya O.V., Tureckova N.N. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes. *Drug Development and Registration*. 2018;(4):62–72. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/634>.
34. Pooresmaei M., Namazi H. Developments on carboxymethyl starch-based smart systems as promising drug carriers: A review. *Carbohydr Polym*. 2021;258:117654. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117654>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Тихонов Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>; sergeyvt2702@gmail.com

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Василенко Галина Федоровна, к.м.н., ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Васильева Мария Кирилловна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0009-0007-3902-042X>; marijavass@mail.ru

Махортова Светлана Александровна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0000-0001-7812-2655>; mahortova.sweta@yandex.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., сотрудник медицинского отдела, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Sergey V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>; sergeyvt2702@gmail.com

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor, Chair for Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Galina F. Vasilenko, Lead Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Maria K. Vasilyeva, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3902-042X>; marijavass@mail.ru

Svetlana A. Makhortova, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7812-2655>; mahortova.sweta@yandex.ru

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

Особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с мезентериальным атеросклерозом

А.А. Саенко[✉], anna-selyanina@mail.ru, А.И. Долгушина, А.А. Фокин, Т.Н. Шамаева, В.В. Генкель, М.В. Тарасов

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Введение. Высокая частота осложненных форм язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у пациентов с атеросклерозом требует изучения дополнительных факторов ulcerogenesis помимо инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В настоящее время отсутствует четкое представление о роли атеросклероза мезентериальных артерий (МА) в развитии гастродуоденальных язв.

Цель. Оценить вклад атеросклероза МА в развитие ЯБ желудка и ДПК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Материалы и методы. В исследование был включен 91 пациент с атеросклерозом двух и более сосудистых бассейнов в период с 2019 по 2021 г. Обследование включало определение концентрации гастрина-17, пепсиногена I, пепсиногена II и антител к *H. pylori* IgG в сыворотке крови, а также проведение мультиспиральной компьютерной томоангиографии ветвей брюшной аорты и эзофагогастродуоденоскопии с гистологическим исследованием.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы: 1-я – 36 (39,6%) пациентов с ЯБ, 2-я – 55 (60,4%) больных без ЯБ. Отмечена большая частота гемодинамически значимых стенозов МА и более высокий процент стеноза верхней брыжеечной артерии (ВБА) в 1-й группе. Выявлена положительная корреляционная связь между выраженностью эрозивно-язвенного поражения и процентом стеноза ВБА, уровнями пепсиногена I и пепсиногена II. Сочетание ЯБ и атеросклероза МА характеризуется меньшей выраженностью абдоминального болевого синдрома ($p = 0,049$). Установлены факторы риска ЯБ: атеросклероз МА (ОШ 4,953; ДИ 1,571–15,608); более 8 баллов по шкале тревоги и депрессии HADS (ОШ 2,970; ДИ 1,062–8,320) и по опроснику Audit (ОШ 5,787; ДИ 1,348–24,837).

Выводы. Атеросклероз МА является фактором риска ЯБ желудка и ДПК у больных с мультифокальным атеросклерозом. Гастродуоденальные язвы у пациентов с мезентериальным атеросклерозом характеризуются бессимптомностью течения.

Ключевые слова: мезентериальные артерии, язвенная болезнь, язва желудка, симптоматические язвы, мультифокальный атеросклероз

Для цитирования: Саенко А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., Шамаева Т.Н., Генкель В.В., Тарасов М.В. Особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с мезентериальным атеросклерозом. *Медицинский совет.* 2023;17(8):41–50. <https://doi.org/10.21518/ms2022-035>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of stomach and duodenum peptic ulcer in patients with mesenteric atherosclerosis

Anna A. Saenko[✉], anna-selyanina@mail.ru, Anastasia I. Dolgushina, Alexey A. Fokin, Tatyana N. Shamaeva, Vadim V. Genkel, Maksim V. Tarasov

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Introduction. The high frequency of complicated forms of the stomach and duodenum peptic ulcer (PU) in patients with atherosclerosis requires the study of additional factors of ulcerogenesis in addition to infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Currently, there is no clear understanding of the role of mesenteric artery (MA) atherosclerosis in the development of gastroduodenal ulcers.

The purpose of the study. To evaluate the contribution of MA atherosclerosis to the development of gastric and duodenal ulcer in patients with multifocal atherosclerosis.

Material and methods. The study included 91 patients with atherosclerosis of two or more vascular beds in the period from 2019 to 2021. The examination included the determination of the gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II and antibodies to *H. pylori* IgG concentration in blood serum, as well as multispiral computed tomography of the abdominal aortic branches and esophagogastroduodenoscopy with histological examination.

Results. The patients were divided into two groups: group I – 36 (39.6%) patients with PU, group II – 55 (60.4%) patients without PU. A more frequent occurrence of hemodynamically significant stenosis of the MA and a higher percentage of the superior mesenteric artery (SMA) stenosis in group I were noted. A positive correlation was found between the severity of erosive and ulcerative lesions and the percentage of SMA stenosis, levels of pepsinogen I and pepsinogen II. The combination of PU and MA atherosclerosis

rosis is characterized by a lesser severity of abdominal pain syndrome ($p = 0.049$). Risk factors for PU were identified: MA atherosclerosis (OR 4.953; CI 1.571–15.608); more than 8 points on the HADS depression scale (OR 2.970; CI 1.062–8.320) and on the Audit questionnaire (OR 5.787; CI 1.348–24.837).

Conclusions. Risk factors for PU in patients with multifocal atherosclerosis were identified: MA atherosclerosis, subclinical depression, and health-threatening alcohol consumption. PU in patients with multifocal atherosclerosis is characterized by asymptomatic course.

Keywords: mesenteric arteries, peptic ulcer, gastric ulcer, symptomatic ulcers, multifocal atherosclerosis

For citation: Saenko A.A., Dolgushina A.I., Fokin A.A., Shamaeva T.N., Genkel V.V., Tarasov M.V. Features of stomach and duodenum peptic ulcer in patients with mesenteric atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-035>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой хроническое, кислотозависимое заболевание желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), характеризующееся наличием дефекта слизистой оболочки, распространяющегося на подслизистый или мышечный слой [1]. Несмотря на то что заболеваемость ЯБ желудка и ДПК в Российской Федерации имеет тенденцию к снижению и в 2020 г. составила 740,8 на 100 000 населения, показатели смертности от нее ежегодно возрастают [2–4].

Исторически сформированные представления о нарушении равновесия между протективными и агрессивными факторами в слизистой оболочке желудка, дополненные знаниями об инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), являются основой современных представлений о патогенезе ЯБ. Вместе с тем в современной литературе отсутствует единая терминологическая концепция диагноза «язвенная болезнь». Традиционно принято подразделять причины появления язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК на собственно ЯБ и симптоматические язвы. К последним относятся язвы, обусловленные эндокринными заболеваниями, поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при болезни Крона, стрессовые язвы и симптоматические язвы при хронических заболеваниях внутренних органов, включая мультифокальный атеросклероз [5, 6]. Среди причин т. н. лекарственных язв ведущее значение имеет прием НПВП [7]. Иностранные источники в большинстве случаев используют термин «пептическая язва», а симптоматические язвы желудка и ДПК могут фигурировать как «не-НПВП и не-*H. pylori*-ассоциированные» язвы, или идиопатические язвы [8, 9]. В значительной степени эта дефиниция применяется к категории пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией, для которых в качестве ведущего фактора ульцерогенеза рассматривается хроническая ишемия гастродуоденальной зоны [10]. В некоторых источниках также фигурирует термин «старческие язвы» [11, 12]. В иностранной литературе они описываются как язвы желудка и ДПК на фоне хронической мезентериальной ишемии (ХМИ) и упоминаются лишь в описаниях клинических случаев [13, 14]. Однако до настоящего времени практически отсутствуют исследования, посвященные оценке роли

мезентериального атеросклероза и хронических нарушений висцеральной гемодинамики в генезе эрозивно-язвенных гастродуоденопатий.

Цель исследования – оценить вклад атеросклероза мезентериальных артерий (МА) в развитие ЯБ желудка и ДПК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ, протокол от 05.10.2020 г. №11. Дизайн исследования: одномоментное поперечное. В исследование был включен 91 пациент с атеросклерозом двух и более сосудистых бассейнов, находящийся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинской областной клинической больницы в период с 2019 по 2021 г. В исследование не включались пациенты с онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних пяти лет, острым коронарным синдромом, хронической болезнью почек со снижением скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² и синдромом компрессии чревного ствола (ЧС) брюшной аорты. Лабораторное обследование включало определение концентрации гастрин-17, пепсиногена I, пепсиногена II и антител к *H. pylori* IgG в сыворотке крови с помощью тестовой системы GastroPanel (Biohit Oy, Хельсинки, Финляндия). Атеросклероз МА и артерий нижних конечностей диагностировался при помощи мультиспиральной компьютерной томоангиографии (64-рядный компьютерный томограф Siemens SOMATOM Definition Edge). При выявлении стеноза одной МА более 70% или двух и более МА более 50% регистрировался гемодинамически значимый стеноз МА (критерии UEG, 2020 г. [15]). Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась видеоэзофагогастроскопом фирмы Olympus, во время исследования оценивалась выраженность повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК при помощи модифицированной шкалы Lanza и шкалы Cryer [16, 17]. Гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки желудка производилась согласно рекомендациям Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA-system). Оценка качества жизни

проводилась при помощи теста на наличие пагубного употребления алкоголя AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), опросника для выявления гастроэнтерологических жалоб GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) и шкалы для обнаружения тревожно-депрессивных расстройств HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии) [18–20]. Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistics, v.22. Для определения соответствия количественных признаков нормальному распределению использовались критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные описывались при помощи средних арифметических величин и стандартных отклонений, показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей. Для номинальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли, их сравнение проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, в тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, использовался точный критерий Фишера. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни, в случае нормального распределения рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для определения предикторов ЯБ проводилась процедура множественной логистической регрессии. Для расчета тесноты связи между порядковыми и количественными величинами использовался коэффициент корреляции Кендалла. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были разделены на две группы: 1-я – 36 (39,6%) пациентов с ЯБ желудка и ДПК, 2-я группа – 55 (60,4%) пациентов без ЯБ желудка и ДПК. В 1-й группе исследуемых ЯБ желудка была выявлена у 16 (44,4%), ЯБ ДПК – у 18 (50%), сочетание ЯБ желудка и ЯБ ДПК – у 2 (5,6%) больных.

Среди пациентов первой группы было статистически значимо больше мужчин (табл. 1). Пагубное воздействие алкоголя, по данным опросника Audit, и более высокий балл по шкале HADS – депрессия фиксировались в группе пациентов с ЯБ. Сравнительная оценка приема сопутствующих препаратов (антиагреганты, антикоагулянты, НПВП и ингибиторы протонной помпы) не выявила различий между исследуемыми группами. Анализ сопутствующей патологии показал, что в группе пациентов с ЯБ реже регистрировался сахарный диабет 2-го типа, значимо чаще – сочетанное поражение аортоподвздошного, бедренно-берцового сегментов артерий нижних конечностей и атеросклероз МА. В большинстве случаев мы выявили гемодинамически незначимый стеноз ЧС – у 8 (22,2%) пациентов 1-й группы и у 9 (16,4%)

исследуемых 2-й группы. Сравнительная оценка висцеральной гемодинамики показала более частую встречаемость гемодинамически значимых стенозов МА и более высокий процент стеноза верхней брыжеечной артерии (ВБА) у больных ЯБ желудка и ДПК. Несмотря на то что оценка клинической симптоматики по результатам опросника GSRS выявила большую частоту абдоминальной боли у пациентов с ЯБ, жалобы предъявляли только 36,1% пациентов первой группы. Следует отметить, что среди пациентов, включенных в исследование, не было пациентов с типичными симптомами ХМИ: постпрандиальной болью, дисфункцией кишечника и похудением. При анализе лабораторных изменений выявлены значимо более высокие медианы уровня пепсиногена-1 и пепсиногена-2 у пациентов 1-й группы. Стоит отметить, что различий между инфицированием слизистой оболочки желудка *H. pylori* при сравнении двух групп не регистрировалось (табл. 1).

Корреляционный анализ показал положительную корреляционную связь между выраженностью поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ согласно модифицированной шкале Lanza и шкале Cuyet и процентом стеноза ВБА, уровнями пепсиногена I и пепсиногена II крови (табл. 2).

Дополнительно был проведен сравнительный анализ пациентов с сочетанным течением ЯБ и атеросклероза МА ($n = 24$) и пациентов с ЯБ без атеросклероза МА ($n = 12$). В группе пациентов с сочетанием ЯБ и атеросклероза непарных висцеральных артерий выявлена тенденция к менее частой встречаемости абдоминальной боли и меньшей выраженности абдоминального болевого синдрома по шкале GSRS в сравнении с пациентами без атеросклероза МА ($p = 0,071$ и $p = 0,049$ соответственно). В группе пациентов с атеросклерозом МА также была зарегистрирована более высокая стадия атрофии согласно OLGA-system (табл. 3).

Для оценки наиболее значимых факторов ulcerogenesis у пациентов с мультифокальным атеросклерозом проведен множественный регрессионный анализ. Установлены следующие факторы риска ЯБ желудка и ДПК: атеросклероз МА – ОШ 4,953; ДИ 1,571–15,608 ($p = 0,006$); более 8 баллов по шкале HADS – депрессия – ОШ 2,970; ДИ 1,062–8,320 ($p = 0,038$); более 8 баллов по опроснику Audit – ОШ 5,787; ДИ 1,348–24,837 ($p = 0,018$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что ЯБ желудка и ДПК является предметом исследований не одно столетие, до настоящего времени патогенез этого заболевания остается изученным не до конца. Следует сказать, что т. н. сосудистая теория язвообразования, где первостепенная роль в развитии язвенного процесса отводилась нарушениям кровоснабжения стенки желудка и ДПК, была впервые предложена в 1852 г. Р. Вирховым. Если остро развивающиеся расстройства микроциркуляции слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК являются основой генеза

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта

● **Table 1.** Comparative characteristics of patients with multifocal atherosclerosis depending on the presence of ulcerative defects in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract

Показатель	Пациенты с язвенной болезнью (n = 36)	Пациенты без язвенной болезни (n = 55)	p
Пол (м/ж), n (%)	33 (91,7)/3 (8,3)	38 (69,1)/17 (30,9)	0,011
Возраст, годы, M ± σ	67,1 ± 9,7	65,6 ± 10,3	0,484
Audit, баллы, Me (ИИ)	2,0 (0; 9,0)	0 (0; 3,0)	0,007
Курение, n (%)	23 (63,9)	34 (61,8)	0,842
HADS – тревога, Me (ИИ)	3,0 (2,0; 3,8)	2,0 (1,0; 4,0)	0,840
HADS – депрессия, Me (ИИ)	7,5 (4,5; 10,0)	6,0 (4,0; 7,0)	0,009
Прием антиагрегантов, n (%)	17 (47,2)	36 (65,5)	0,085
Прием антикоагулянтов, n (%)	3 (8,3)	7 (12,7)	0,512
Прием НПВП, n (%)	4 (11,1)	2 (3,6)	0,160
Прием ИПП, n (%)	9 (25)	8 (14,5)	0,211
Характеристика слизистой оболочки гастродуоденальной зоны			
Эрозии желудка, n (%)	16 (44,4)	10 (18,2)	0,013
Эрозии ДПК, n (%)	7 (19,4)	3 (5,5)	0,679
ЯБ желудка, n (%)	18 (50)	-	-
Активная, n (%)	14 (38,9)	-	-
Неактивная, n (%)	4 (11,1)	-	-
ЯБ ДПК, n (%)	20 (55,6)	-	-
Активная, n (%)	7 (19,4)	-	-
Неактивная, n (%)	13 (36,1)	-	-
Модифицированная шкала Lanza, Me (ИИ)	5,0 (1,3; 5,0)	0 (0; 0)	<0,001
Шкала Сугер, Me (ИИ)	4,0 (1,3; 4,8)	0 (0; 1,0)	<0,001
OLGA степень, Me (ИИ)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,984
OLGA стадия, Me (ИИ)	2,0 (1,0; 3,3)	2,0 (1,0; 2,3)	0,129
<i>H. pylori</i> по результатам гистологии, n (%)	11 (30,6)	8 (14,5)	0,218
IgG к <i>H. pylori</i> более 30 ЕД, n (%)	29 (80,6)	43 (78,2)	0,785
Уровень гастрина-17, Me (ИИ)	7,8 (6,4; 20,2)	8,9 (6,7; 22,0)	0,392
Уровень пепсиногена-1, Me (ИИ)	252,0 (115,8; 327,0)	137,9 (62,2; 231,3)	0,006
Уровень пепсиногена-2, Me (ИИ)	31,9 (17,5; 49,8)	20,9 (10,5; 35,0)	0,009
Соотношение пепсиногена-1 к пепсиногену-2, Me (ИИ)	6,3 (5,1; 8,2)	6,0 (3,7; 8,6)	0,445
IgG к <i>H. pylori</i> , ЕД, Me (ИИ)	84,6 (36,5; 108,1)	83 (43,0; 103,1)	0,945
Сопутствующие заболевания			
ГБ, n (%)	35 (97,2)	52 (94,5)	0,542
СД2, n (%)	7 (19,4)	22 (40)	0,040
ИБС, n (%)	32 (88,9)	44 (80)	0,264
ПИК, n (%)	11 (30,6)	14 (25,5)	0,594
ОНМК, n (%)	4 (11,1)	8 (14,5)	0,636
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	31 (86,1)	40 (72,7)	0,305

● **Таблица 1 (окончание).** Сравнительная характеристика пациентов с мультифокальным атеросклерозом в зависимости от наличия язвенных дефектов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта

● **Table 1 (ending).** Comparative characteristics of patients with multifocal atherosclerosis depending on the presence of ulcerative defects in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract

Показатель	Пациенты с язвенной болезнью (n = 36)	Пациенты без язвенной болезни (n = 55)	p
Аневризма брюшной аорты, n (%)	4 (11,1)	10 (18,2)	0,361
Поражение аорто-подвздошного сегмента АНК, n (%)	0	1 (1,8)	–
Поражение бедренно-берцового сегмента АНК, n (%)	15 (41,7)	39 (70,9)	0,005
Поражение двух сегментов АНК, n (%)	21 (58,3)	15 (27,3)	0,003
Атеросклероз МА, n (%)	24 (66,7)	24 (43,6)	0,031
Характеристика висцеральной гемодинамики пациентов с атеросклерозом МА			
Атеросклероз ЧС, n (%)	23 (63,9)	22 (40)	0,551
Выраженность стеноза ЧС, %, Ме (ИИ)	40,0 (10,0; 80,0)	25,0 (10,0; 42,5)	0,076
Атеросклероз ВБА, n (%)	13 (36,1)	15 (27,3)	0,558
Выраженность стеноза ВБА, %, М ± σ	56,2 ± 24,3	26,0 ± 17,6	0,001
Гемодинамически значимый стеноз МА, n (%)*	9 (25)	2 (3,6)	0,016
Клиническая характеристика			
GSRS, общий балл, Ме (ИИ)	2,0 (0; 6,8)	0 (0; 5,0)	0,062
GSRS, абдоминальная боль, n (%)	13 (36,1)	8 (14,5)	0,017
GSRS, абдоминальная боль, Ме (ИИ)	0 (0; 2,8)	0 (0; 0)	0,013
GSRS, рефлюкс-синдром, n (%)	7 (19,4)	8 (14,5)	0,538
GSRS, диарейный синдром, n (%)	3 (8,3)	0	–
GSRS, диспепсический синдром, n (%)	0	2 (3,6)	–
GSRS, синдром запоров, n (%)	6 (16,7)	11 (20)	0,690

* Критерии гемодинамически значимого стеноза МА (UEG, 2020 г): стеноз одной МА более 70% или двух и более МА более 50%.

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЯБ – язвенная болезнь;

ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИК – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АНК – артерии нижних конечностей, МА – мезентериальные артерии, ЧС – чревный ствол, ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

● **Таблица 2.** Связь между выраженностью поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и стенозом верхней брыжеечной артерии, уровнями пепсиногена I и II крови

● **Table 2.** The relationship between the severity of the upper gastrointestinal tract mucous membrane lesions and stenosis of the SMA, levels of pepsinogen I and pepsinogen II

Пары коррелируемых показателей	r	p
Модифицированная шкала Ланза и стеноз ВБА в %	0,405	0,010
Модифицированная шкала Ланза и уровень пепсиногена I в мкг/л	0,216	0,007
Модифицированная шкала Ланза и уровень пепсиногена II в мкг/л	0,190	0,019
Шкала Сруер и стеноз ВБА в %	0,337	0,031
Шкала Сруер и уровень пепсиногена I в мкг/л	0,256	0,001
Шкала Сруер и уровень пепсиногена II в мкг/л	0,209	0,008

Примечание. ВБА – верхняя брыжеечная артерия.

стрессовых язв, то хронические расстройства кровоснабжения, по-видимому, вносят свой вклад в других клинических ситуациях. Прежде всего это относится к пациентам с мультифокальным атеросклерозом, который традиционно рассматривается как причина развития симптоматических гастродуоденальных язв. По данным проведенного исследования, у 39,6% пациентов с мультифокальным атеросклерозом выявлены пептические язвы, которые практически с одинаковой частотой локализованы в желудке и ДПК. Высокая частота эрозивно-язвенной патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов подтверждена множеством исследований, в которых особое внимание уделяется поражению коронарных артерий и артерий нижних конечностей [21–23], значительно меньше – атеросклерозу МА. Сложность оценки роли атеросклероза МА в генезе эрозивно-язвенных гастропатий связана с отсутствием валидных методов изучения перфузии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [15]

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от наличия атеросклероза мезентериальных артерий

● **Table 3.** Comparative characteristics of patients with gastric and duodenal ulcers depending on the presence of MA atherosclerosis

Показатель	Пациенты с сочетанным течением язвенной болезни и атеросклерозом МА (n = 24)	Пациенты с язвенной болезнью без атеросклероза МА (n = 12)	p
ЯБ желудка, n (%)	14 (58,3)	4 (33,3)	0,289
Активная, n (%)	11 (45,8)	3 (25)	0,292
Неактивная, n (%)	3 (12,5)	1 (8,3)	>0,999
ЯБ ДПК, n (%)	12 (50)	8 (66,7)	0,343
Активная, n (%)	3 (12,5)	4 (33,3)	0,190
Неактивная, n (%)	9 (37,5)	4 (33,3)	>0,999
Эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ, n (%)	11 (45,8)	9 (75)	0,097
Множественные язвенные дефекты желудка и ДПК, n (%)	7 (29,2)	2 (16,7)	0,685
Множественные эрозии и язвы желудка и ДПК, n (%)	17 (70,8)	9 (75)	>0,999
Модифицированная шкала Lanza, Me (ИИ)	5,0 (1,3; 5,0)	5,0 (0,8; 5,0)	0,987
Шкала Сугер, Me (ИИ)	4,0 (1,3; 5,0)	4,0 (1,0; 4,0)	0,856
Уровень гастрин-17, Me (ИИ)	7,4 (6,1; 27,3)	8,7 (6,7; 14,8)	0,987
Уровень пепсиногена-1, Me (ИИ)	227,7 (106,1; 347,6)	280,5 (156,1; 324,9)	0,562
Уровень пепсиногена-2, Me (ИИ)	31,9 (17,5; 47,9)	33,0 (15,8; 55,1)	0,704
Соотношение пепсиногена-1 к пепсиногену-2, Me (ИИ)	6,1 (5,1; 8,1)	6,7 (5,3; 9,6)	0,311
IgG к <i>H. pylori</i> , ЕД, Me (ИИ)	76,9 (26,9; 98,6)	102,0 (48,8; 112,7)	0,104
IgG к <i>H. pylori</i> более 30 ЕД, n (%)	18 (75)	11 (91,7)	0,384
OLGA степень, Me (ИИ)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,220
OLGA стадия, Me (ИИ)	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,039
Клиническая характеристика			
GSRS, общий балл, Me (ИИ)	0 (0; 6,0)	0 (0; 6,0)	0,156
GSRS, абдоминальная боль, n (%)	6 (25)	7 (58,3)	0,071
GSRS, абдоминальная боль, Me (ИИ)	0 (0; 0)	0 (0; 0,8)	0,049
GSRS, рефлюкс-синдром, n (%)	3 (12,5)	4 (33,3)	0,190
GSRS, диарейный синдром, n (%)	2 (8,3)	1 (8,3)	>0,999
GSRS, диспепсический синдром, n (%)	0	0	–
GSRS, синдром запоров, n (%)	5 (20,8)	1 (8,3)	0,640

Примечание. ЯБ – язвенная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

и с тем фактом, что наличие атеросклеротического поражения артерий сопряжено с множеством факторов риска: возрастом, сопутствующей патологией, стрессом, курением, приемом ацетилсалициловой кислоты, НПВП и антикоагулянтов [24].

Оценка традиционных факторов риска показала, что пациенты с мультифокальным атеросклерозом, страдающие ЯБ желудка и ДПК, чаще были мужского пола, злоупотребляли алкоголем и имели более высокий балл по шкале HADS. Депрессия и злоупотребление алкоголем рассматриваются большинством исследователей как второстепенные факторы риска язвообразования [25, 26].

Согласно результатам исследования S. Levenstein et al. вклад психоэмоциональных факторов в развитие ЯБ сопоставим с вкладом традиционных этиологических факторов, таких как инфекция *H. pylori* и прием НПВП. С другой стороны, по данным S. Lee et al., риск ЯБ у пациентов с депрессией был меньше, чем в контрольной группе [27]. В целом данная ассоциация является обсуждаемой, однако для когорты больных с мультифокальным атеросклерозом не исключается реципрокная связь между депрессией и ЯБ, учитывая, что хронический болевой синдром, длительное воспаление и сниженное качество жизни способствуют повышенному риску развития

депрессии. Доказательства влияния пагубного употребления алкоголя на ulcerогенез также противоречивы [28, 29]. В настоящее время можно утверждать, что злоупотребление алкоголем вносит вклад в развитие осложненных форм язвенной болезни, в т. ч. перфорации и кровотечения [30, 31]. Наиболее интересен тот факт, что у обследованных пациентов с ЯБ желудка и ДПК частота выявления инфекции *H. pylori* как гистологическим (у 30,6%), так и серологическим методом (у 80,6%) была сопоставима с пациентами без ЯБ (соответственно, в 14,5 и 78,2% случаях), что свидетельствует о превалировании иных факторов генеза гастродуоденальных язв у этой категории пациентов. Несоответствие между высокими значениями IgG к *H. pylori* и низкой частотой выявления *H. pylori* при гистологическом исследовании показано другими исследователями [32] и может быть объяснено сопутствующим приемом ИПП у большинства пациентов на момент проведения ЭГДС, а также антибактериальной терапией в анамнезе. Согласно национальным рекомендациям всем пациентам с мультифокальным атеросклерозом были назначены антиагреганты, при наличии соответствующих показаний – антикоагулянты. На момент включения в исследование прием препаратов ацетилсалициловой кислоты отметили только 47,2% больных в группе ЯБ желудка и ДПК и 65,5% без ЯБ. Также мы не выявили значимых различий в приеме антикоагулянтов и НПВП. Назначение ИПП рассматривается как основной метод гастропротекции при приеме ulcerогенных препаратов пациентами высокого риска [33, 34]. Статистический анализ не показал значимых различий в частоте приема ИПП между группами. Следует отметить, что только каждый четвертый пациент с выявленной ЯБ желудка и ДПК ранее регулярно принимал ИПП, что, вероятно, ассоциировано с низкой приверженностью к лечению пациентов старшей возрастной группы [35].

Мы не отметили более высокой частоты сопутствующей патологии у больных с гастродуоденальными язвами, напротив, в этой группе отмечена меньшая частота сахарного диабета 2-го типа. Исходным критерием включения в исследование являлось наличие атеросклеротического поражения двух и более сосудистых бассейнов. В группе пациентов с язвами желудка и ДПК отмечена большая выраженность атеросклероза АНК (чаще поражение бедренно-берцового сегмента и/или двух сегментов) и частота МА (табл. 1). Так, атеросклероз МА присутствовал более чем у половины больных с гастродуоденальными язвами (66,7% больных, $p = 0,031$).

Для выявления ведущих факторов риска ЯБ у пациентов с мультифокальным атеросклерозом проведен регрессионный анализ, который подтвердил наличие трех основных факторов: атеросклероза МА, субклинической и клинической депрессии по шкале HADS и угрожающего здоровью потребления алкоголя по опроснику Audit.

Как известно, наличие мезентериального атеросклероза в большинстве случаев не приводит к ХМИ, что обусловлено особенностью кровоснабжения органов пищеварения и широкой сетью коллатералей

в бассейне брюшной аорты, которая компенсирует недостаточность кровотока при гемодинамически незначимых поражениях висцеральных артерий. Считается, что для развития ХМИ необходимо наличие стеноза одной МА более 70% или двух и более МА более 50% (критерии UEG) [15]. Основное клиническое значение отводят поражению ЧС и ВБА, при этом считается, что атеросклероз нижней брыжеечной артерии редко вносит вклад в развитие ХМИ [36]. В нашей группе не было пациентов с типичными клиническими проявлениями ХМИ, однако среди больных ЯБ желудка и ДПК с большей частотой встречались гемодинамически значимые стенозы МА ($p = 0,016$) и большая выраженность стеноза ВБА ($p = 0,001$). Среди пациентов с гемодинамически значимыми стенозами МА по критериям UEG у 9 (81,8%) исследуемых выявлены гастродуоденальные язвы. Результаты корреляционного анализа также показали, что тяжесть эрозивно-язвенного процесса в верхних отделах ЖКТ по Modified Lanza score и Cryer score зависела в большей мере от процента стеноза ВБА, нежели ЧС, что, вероятно, ассоциировано с особенностями коллатерального кровоснабжения в бассейне МА. Полученные данные еще раз подтверждают возможный вклад атеросклероза МА в развитие гастродуоденальных язв, а также важность атеросклеротического поражения ВБА в ulcerогенезе.

Характеризуя состояние СОЖ у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, отмечено, что наличие гастродуоденальных язв сопряжено с большей частотой сопутствующих эрозий желудка ($p = 0,013$), ведущую роль в генезе которых также отводят микроциркуляторным нарушениям и хроническому воспалению [37]. Помимо эндоскопической и гистологической оценок состояния СОЖ, определены содержания гастрин-17, пепсиногенов I и II в сыворотке крови. У пациентов с ЯБ отмечены более высокие уровни пепсиногена I и пепсиногена II ($p = 0,006$ и $p = 0,009$ соответственно), их содержание коррелировало с модифицированной шкалой Lanza и шкалой Cryer, что согласуется с данными других исследований [12, 38]. Согласно S.P. Lee et al., для пациентов с ЯБ характерна наследственно детерминированная повышенная выработка пепсиногена I, а уровень пепсиногена II повышается при инфильтрации слизистой оболочки желудка и ДПК нейтрофилами и другими клетками воспаления [39]. Для дополнительного анализа когорты пациентов с ЯБ желудка и ДПК была разделена на две группы в зависимости от наличия мезентериального атеросклероза (табл. 3). Эндоскопическая картина эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК у пациентов с поражением МА и без была сопоставима. Изучение состояния слизистой оболочки желудка в подгруппах больных с ЯБ показало большую выраженность атрофии по классификации OLGA среди пациентов с сочетанным течением язвенной болезни и атеросклероза МА ($p = 0,039$). Особый интерес представлял анализ клинической симптоматики у больных с гастродуоденальными язвами в сочетании с атеросклерозом МА: только 25% предъявляли жалобы

на абдоминальный болевой синдром и ни у одного исследуемого не было зафиксировано симптомов диспепсии. Выраженность абдоминальной боли согласно опроснику GSRS в 1-й группе пациентов была значимо ниже, чем во 2-й ($p = 0,049$). Данный факт еще раз подтверждает необходимость эзофагогастродуоденоскопии у пациентов с атеросклерозом МА вне зависимости от наличия и выраженности жалоб.

Таким образом, согласно данным проведенного исследования, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом поражение МА и расстройства висцеральной гемодинамики, особенно в бассейне ВБА, можно рассматривать в качестве фактора, ассоциированного с развитием ЯБ верхних отделов ЖКТ. Особенностью гастродуоденальных язв на фоне мезентериального атеросклероза является высокая частота бессимптомного течения (в 75% случаев), при наличии жалоб единственным симптомом была абдоминальная боль. Перспективы дальнейшего изучения роли мезентериального атеросклероза в генезе поражений верхних отделов ЖКТ связаны с развитием методов оценки тканевой перфузии.

ВЫВОДЫ

У пациентов с мультифокальным атеросклерозом ЯБ желудка и ДПК в 66,7% ассоциирована с атеросклерозом МА, который можно рассматривать как фактор риска ulcerogenesis (ОШ 4,953; ДИ 1,571–15,608, $p = 0,006$) наряду с субклинической и клинической депрессией по шкале HADS (ОШ 2,970; ДИ 1,062–8,320, $p = 0,038$) и угрожающим здоровью потреблением алкоголя по опроснику Audit (ОШ 5,787; ДИ 1,348–24,837, $p = 0,018$).

Выявлена положительная корреляционная связь между выраженностью поражения гастродуоденальной зоны согласно эндоскопическим шкалам (модифицированной Lanza и Cuyler) и степенью стеноза ВБА.

Язвенная болезнь желудка и ДПК у пациентов с атеросклерозом МА в 75% случаев протекала бессимптомно и с меньшей выраженностью абдоминального болевого синдрома.



Поступила / Received 17.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2022

Принята в печать / Accepted 14.02.2023

Список литературы / References

- Narayanan M., Reddy K.M., Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection. *Mo Med*. 2018;115(3):219–224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140150>.
- Смелов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н. и др. *Здравоохранение в России. 2021*. М.: Росстат; 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.
- Смелов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н. et al. *Health care in Russia. 2021*. Moscow: Rosstat; 2021. 171 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зольникова О.Ю. и др. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):25–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-25-33>.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зольникова О.Ю. et al. Digestive disease mortality dynamics during new coronavirus infection pandemic in different subjects of Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-25-33>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>.
- Langman M.J.S., Cooke A. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. *The Lancet*. 1976;307(7961):680–683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)92790-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)92790-2).
- Griffiths C.E., Mandal A.K.J., Missouri C.G. Cushing's response and Cushing's ulcer. *Postgrad Med J*. 2019;95(1127):508. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136764>.
- Joo M.K., Park C.H., Kim J.S., Park J.M., Ahn J.Y., Lee B.E. et al. Korean College of *Helicobacter* Upper Gastrointestinal Research. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer. *Gut Liver*. 2020;14(6):707–726. <https://doi.org/10.5009/gnl20246>.
- Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(5):451–454. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478>.
- Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7).
- Chang Y.W. Non-*Helicobacter pylori*, non-steroidal anti-inflammatory drug peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):313–317. <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.313>.
- Давыдкина И.Л., Шукина Ю.В. (ред.). *Поликлиническая терапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 688 с.
- Давыдкина И.Л., Шукина Ю.В. (ред.). *Outpatient therapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 688 p. (In Russ.)
- Калинина А.В., Логинова А.Ф., Хазанова А.И. (ред.). *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение*. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 864 с.
- Kalinina A.V., Loginova A.F., Khazanova A.I. (eds.). *Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 864 p. (In Russ.)
- Somin M., Korotinski S., Attali M., Franz A., Weinmann E.E., Malnick S.D. Three cases of chronic mesenteric ischemia presenting as abdominal pain and *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer. *Dig Dis Sci*. 2004;49(11–12):1990–1995. <https://doi.org/10.1007/s10620-004-9607-y>.
- Loh J.K., O'Kelly F., Lim K.T., Shields W., Ravi N., Keeling N.P., Reynolds J.V. Triple-vessel mesenteric ischaemia presenting with gastric ulceration. *Ir J Med Sci*. 2011;180(2):537–540. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0672-x>.
- Terlouw L.G., Moelker A., Abrahamsen J., Acosta S., Bakker O.J., Baumgartner I. et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):371–395. <https://doi.org/10.1177/2050640620916681>.
- Lanza F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Med*. 1984;77(1A):19–24. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(84\)80014-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(84)80014-5).
- Cryer B., Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117(1):17–25. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70545-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70545-7).
- Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful

- Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>.
19. Kulich K.R., Madisch A., Pacini F., Piqué J.M., Regula J., Van Rensburg C.J. et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:12. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-12>.
 20. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb009716.x>.
 21. Магомедова Б.М., Глебов К.Г., Теплова Н.В., Котовский А.Е., Артамонова Н.Г. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):65–69. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-65-69>.
 - Magomedova B.M., Glebov K.G., Teplova N.V., Kotovsky A.E., Artamonova N.G. Changes in the mucosa of upper gastrointestinal tract in coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):65–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-65-69>.
 22. Долгушина А.И., Селянина А.А., Кузнецова А.С. Эрозивно-язвенные гастродуодениты у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. *PMJ*. 2019;12(6):69–72. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Erozivno-yazvennye_gastrroduodenopatii_u_pacientov_s_aterosklerozom_arteriy_nizhnih_konechnostey.
 - Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Kuznetsova A.S. Erosive and ulcerative gastroduodenopathy in patients with atherosclerosis of the lower extremities arteries. *PMJ*. 2019;12(6):69–72. Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Erozivno-yazvennye_gastrroduodenopatii_u_pacientov_s_aterosklerozom_arteriy_nizhnih_konechnostey.
 23. Молчанова А.Р., Долгушина А.И., Селянина А.А. Комлаентность больных ишемической болезнью сердца с эрозивно-язвенными гастродуоденитами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;6(6):82–87. <https://doi.org/10.31146/16828658ecg17868287>.
 - Molchanova A.R., Dolgushina A.I., Seljanina A.A. Compliance in patients with coronary heart disease and erosive-ulcerative gastroduodenopathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;6(6):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-82-87>.
 24. Селянина А.А., Долгушина А.И., Фокин А.А., Кузнецова А.С., Генкель В.В. Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей: данные ретроспективного анализа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(2):2990. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2990>.
 - Seljanina A.A., Dolgushina A.I., Fokin A.A., Kuznetsova A.S., Genkel V.V. Upper gastrointestinal lesions in patients with lower extremity peripheral artery disease: data from a retrospective analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(2):2990. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2990>.
 25. Lee Y.B., Yu J., Cho H.H., Jeon B.S., Kim H.K., Kim S.W. et al. The association between peptic ulcer diseases and mental health problems: A population-based study: a STROBE compliant article. *Medicine*. 2017;96(34):e7828. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007828>.
 26. Levenstein S., Rosenstock S., Jacobsen R.K., Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):498–506.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052>.
 27. Lee S.P., Sung I.K., Kim J.H., Lee S.Y., Park H.S., Shim C.S. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(2):273–282. <https://doi.org/10.5056/jnm14116>.
 28. Alsinnari Y.M., Alqarni M.S., Attar M., Bukhari Z.M., Almutairi M., Baabbad F.M., Hasosah M. Risk Factors for Recurrence of Peptic Ulcer Disease: A Retrospective Study in Tertiary Care Referral Center. *Cureus*. 2022;14(2):e22001. <https://doi.org/10.7759/cureus.22001>.
 29. Rosenstock S., Jørgensen T., Bonnevie O., Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut*. 2003;52(2):186–193. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.186>.
 30. Strate L.L., Singh P., Boylan M.R., Piawah S., Cao Y., Chan A.T. A Prospective Study of Alcohol Consumption and Smoking and the Risk of Major Gastrointestinal Bleeding in Men. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0165278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165278>.
 31. Gbenga O.J., Ayokunle D.S., Ganiyu A., Adekoya I. Pattern of Presentation, Management and Early Outcome in Patients with Perforated Peptic Ulcer Disease in a Semi-urban Tertiary Hospital. *Ethiop J Health Sci*. 2021;31(5):975–984. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i5.9>.
 32. Huang Q., Jia X., Chu Y., Zhang X., Ye H. Helicobacter pylori Infection in Geriatric Patients: Current Situation and Treatment Regimens. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:713908. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713908>.
 33. Joo M.K., Park C.H., Kim J.S., Park J.M., Ahn J.Y., Lee B.E. et al. Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. *Gut Liver*. 2020;14(6):707–726. <https://doi.org/10.5009/gnl20246>.
 34. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
 - Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
 35. Jin H., Kim Y., Rhie S.J. Factors affecting medication adherence in elderly people. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2117–2125. <https://doi.org/10.2147/PPA.S118121>.
 36. Høyer C., Christensen M.H., Sandermann J., Leusink R., Abrahamsen J. Chronic mesenteric ischaemia: the importance of the individual mesenteric artery. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2022;42(1):15–22. <https://doi.org/10.1111/cpf.12730>.
 37. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозии: современное состояние проблемы. *Клиническая медицина*. 2012;1(1):17–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastrroduodenalnye-erozii-sovremennoe-sostoyanie-problemy>.
 - Zimmerman Y.S. Gastroduodenal erosion: the current state of the problem. *Clinical Medicine*. 2012;1(1):17–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastrroduodenalnye-erozii-sovremennoe-sostoyanie-problemy>.
 38. Di Mario F., Crafa P., Barchi A., Franzoni L., Franceschi M., Russo M. et al. Pepsinogen II in gastritis and Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12872. <https://doi.org/10.1111/hel.12872>.
 39. Lee S.P., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S. Link between Serum Pepsinogen Concentrations and Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings. *J Korean Med Sci*. 2017;32(5):796–802. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.5.796>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Саенко, А.И. Долгушина, А.А. Фокин

Написание текста – А.А. Саенко, А.И. Долгушина, А.А. Фокин, Т.Н. Шамаева, В.В. Генкель, М.В. Тарасов

Обзор литературы – А.А. Саенко, А.И. Долгушина, Т.Н. Шамаева, В.В. Генкель, М.В. Тарасов

Редактирование – А.А. Саенко, А.И. Долгушина, А.А. Фокин, Т.Н. Шамаева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Саенко, А.И. Долгушина, А.А. Фокин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna A. Saenko, Anastasia I. Dolgushina, Aleksey A. Fokin

Text development – Anna A. Saenko, Anastasia I. Dolgushina, Aleksey A. Fokin, Tatyana N. Shamaeva, Genkel V.V., Tarasov M.V.

Literature review – Anna A. Saenko, Anastasia I. Dolgushina, Tatyana N. Shamaeva, Vadim V. Genkel, Maksim V. Tarasov

Editing – Anna A. Saenko, Anastasia I. Dolgushina, Aleksey A. Fokin, Tatyana N. Shamaeva

Approval of the final version of the article – Anna A. Saenko, Anastasia I. Dolgushina, Aleksey A. Fokin

Информация об авторах:

Саенко Анна Алексеевна, ассистент кафедры госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>; anna-selyanina@mail.ru

Долгушина Анастасия Ильинична, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>; dolgushinaai@yandex.ru

Фокин Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5411-6437>; alanfokin@yandex.ru

Шамаева Татьяна Николаевна, к.п.н., доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-6327-2685>; shamtan@rambler.ru

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>; henkel-07@mail.ru

Тарасов Максим Владимирович, студент 6-го курса, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>; mxmtarasov12@gmail.com

Information about the authors:

Anna A. Saenko, Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>; anna-selyanina@mail.ru

Anastasia I. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>; dolgushinaai@yandex.ru

Alexey A. Fokin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Surgery Department of the Additional Professional Education Faculty, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5411-6437>; alanfokin@yandex.ru

Tatyana N. Shamaeva, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor of the Mathematics, Medical Informatics, Computer Science and Statistics; Physics Department of South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6327-2685>; shamtan@rambler.ru


Vadim V. Genkel, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>; henkel-07@mail.ru

Maksim V. Tarasov, 6th year Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>; mxmtarasov12@gmail.com

Оптимизация лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: акцент на нутритивные факторы риска и диетологические подходы

М.А. Овсепян, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, solnshko_@mail.ru

Е.В. Баркалова, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>, maslovaalena@mail.ru

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

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

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

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным заболеванием верхних отделов желудочно-кишечного тракта, характеризующимся возникновением типичных симптомов, связанных с повышенным воздействием кислоты на пищевод. Ключевыми патофизиологическими механизмами возникновения рефлюксной болезни являются преходящие эпизоды расслабления нижнего пищевого сфинктера и его гипотония. Длительное время предполагалось влияние определенных факторов питания и образа жизни на механизмы возникновения и течения ГЭРБ. Однако накопленные научные данные демонстрируют противоречивые результаты относительно их вклада в развитие рефлюксной болезни. Лечение ГЭРБ включает изменение образа жизни, диетотерапию, фармакотерапию и при необходимости применение хирургических методов. Основой фармакотерапии являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Изменение образа жизни, включая диетотерапию, также входит в план лечения пациентов с рефлюксными симптомами, однако четкие рекомендации в этом отношении не определены ввиду отсутствия хорошей доказательной базы. При этом по мере изучения проблем, связанных с долгосрочным использованием ИПП, пациенты и врачи все больше интересуются ролью диеты в лечении ГЭРБ. В статье приводится обзор диетических аспектов при ГЭРБ с акцентом на пищевые компоненты и их влияние на патофизиологию и лечение данного заболевания. Несмотря на то что последовательное исключение из рациона определенных групп продуктов при ГЭРБ является обычным явлением в клинической практике, данные литературы демонстрируют более широкий подход, включая снижение потребления сахара, увеличение в рационе пищевых волокон и изменение паттернов пищевого поведения в целом.

Ключевые слова: пищевод, рефлюкс, изжога, диетотерапия, питание, пищевое поведение


Для цитирования: Овсепян М.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Маев И.В. Оптимизация лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: акцент на нутритивные факторы риска и диетологические подходы. *Медицинский совет*. 2023;17(8):51–58. <https://doi.org/10.21518/ms2023-124>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimizing the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: focus on nutritional risk factors and nutritional approaches

Mariia A. Ovsepiyan, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, solnshko_@mail.ru

Elena V. Barkalova, <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>, maslovaalena@mail.ru

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

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

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

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common upper gastrointestinal disease characterized by occurrence of typical symptoms associated with an increase in esophageal acid exposure. The transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) and hypotension is the key pathophysiological mechanisms of the development of reflux disease. For a long time, it was assumed that certain nutritional and lifestyle factors affect the mechanisms of the onset and progress of GERD. However, the accumulated scientific findings show contradicting results regarding contribution of these factors to the development of reflux disease. The treatment of GERD requires lifestyle modifications, diet therapy, pharmacotherapy, and, if necessary, surgery. Proton pump inhibitors (PPIs) form the basis of pharmacotherapy. Lifestyle modifications, including dietary therapy, is also part of the treatment plan for patients with reflux symptoms, however no clear guidelines in this regard are determined due to the lack of good evidence base. Yet, while the problems associated with the long-term use of PPIs are explored, patients and

physicians are increasingly interested in the role of diet in the treatment of GERD. The article provides an overview of the dietary aspects in GERD with a focus on nutritional components and their impact on the pathophysiology and treatment of this disease. Although sequential food-group elimination in GERD is common in clinical practice, literature data demonstrate a broader approach, including reduction of sugar intake, increase of dietary fibres in the diet, and changes in patterns of eating habits as a general principle.

Keywords: esophagus, reflux, heartburn, diet therapy, nutrition, eating habits

For citation: Ovsepiyan M.A., Barkalova E.V., Andreev D.N., Maev I.V. Optimizing the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: focus on nutritional risk factors and nutritional approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):51–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-124>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой хроническое заболевание, при котором агрессивное желудочное содержимое попадает в пищевод и обуславливает появление таких симптомов, как изжога и регургитация [1]. Недавнее исследование с участием более 70 000 человек в Соединенных Штатах показало, что 44% участников сообщали о наличии симптомов ГЭРБ в прошлом, при этом чуть более 30% говорили об их наличии в течение предыдущей недели [2], что еще раз подтверждает высокую распространенность данного заболевания в популяции.

Патофизиология ГЭРБ является многофакторной и включает как периферические, так и центральные механизмы. Так, дисфункция пищеводно-желудочного перехода и нарушение пищеводного клиренса способствуют рефлюксу содержимого желудка в пищевод, которое остается там дольше, чем обычно, вызывая симптомы ГЭРБ [3]. Говоря о центральных механизмах, в настоящее время большое внимание уделяется висцеральной гиперчувствительности, которая играет роль в восприятии симптомов, в том числе и у пациентов с рефлюксной болезнью [3, 4].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые снижают секрецию желудочного сока, остаются препаратами первой линии для лечения ГЭРБ [5]. В клинических рекомендациях 2021 г. по диагностике и лечению ГЭРБ Американской коллегии гастроэнтерологов наряду с фармакотерапией предлагается соблюдение диетических рекомендаций, отказ от курения, снижение массы тела, отказ от чрезмерных физических упражнений и изменение положения во время сна [3]. Хотя диетические рекомендации обычно широко используются в клинической практике, сведения об их доказательности противоречивы [6].

В обзоре приводятся последние данные о факторах питания, способствующих возникновению ГЭРБ, и диетологических подходах к ее лечению.

ДИЕТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

При ГЭРБ, как при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в план лечения обязательно включается соблюдение диеты, хотя данные, подтверждающие конкретные диетологические рекомендации, противоречивы. Ранее проведенные исследования были

сосредоточены на анализе типов продуктов питания или напитков с точки зрения их влияния на патофизиологию и симптомы ГЭРБ. Совсем недавно были оценены модели питания, включая состав макронутриентов и пищевое поведение, что, как утверждается, может быть более практичным подходом для пациентов (*таблица*) [7].

Рядом авторов подчеркивается релевантность применения элиминационных диет в рамках комплексной терапии ГЭРБ, которая состоит в исключении определенных видов продуктов питания, способствующих снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), увеличению частоты его преходящих расслаблений (ПРНПС), а также стимуляции желудочной кислотопродукции.

● **Таблица.** Связь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и нутритивными факторами

● **Table.** Relationship between gastroesophageal reflux disease and nutritional factors

Пищевой фактор	Предполагаемый механизм симптомов ГЭРБ
<i>Конкретные продукты и напитки</i>	
Кислые продукты и напитки	Прямое повреждение слизистой оболочки пищевода
Газированные напитки	Увеличение объема желудка / ПРНПС
Кофе	Снижение тонуса НПС
Алкоголь	Снижение тонуса НПС / двигательной активности желудка
Шоколад	Снижение тонуса НПС
Мята	Снижение тонуса НПС
Острая пища	Прямое раздражение слизистой оболочки пищевода
<i>Макронутриенты</i>	
Жиры	Снижение тонуса НПС / двигательной активности желудка
Углеводы	Снижение тонуса НПС
<i>Пищевое поведение</i>	
Поздний прием пищи	Стимуляция желудочной кислотопродукции
Обильная еда	Увеличение объема желудка / ПРНПС
Высококалорийная пища	Увеличение объема желудка / ПРНПС

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НПС – нижний пищеводный сфинктер; ПРНПС – преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера.

Вместе с тем стоит отметить, что этот подход должен быть максимально персонализирован в каждом конкретном клиническом случае [7].

Напитки. При лечении ГЭРБ обычно рекомендуется избегать определенных типов напитков, однако большинство этих рекомендаций основаны на ограниченных данных. Например, часто предполагается, что кислые напитки ухудшают течение ГЭРБ, и было показано, что кислые жидкости снижают pH рефлюксата, попадающего из желудка в пищевод, а также увеличивают время пищеводного клиренса [8]. На практике корреляция симптомов менее ясна. Например, при обследовании 394 пациентов с изжогой была отмечена слабая корреляция между содержанием титруемой кислоты в популярных напитках и симптомами ГЭРБ ($r = 0,59$, $P < 0,01$), что указывает на то, что другие факторы могут играть роль в их возникновении [9]. Аналогичные несоответствия продемонстрированы и для газированных напитков. Например, было показано, что газированные напитки временно изменяют внутрибрюшное давление и частоту ПРНПС, что приводит к снижению тонуса НПС [10]. Однако, согласно систематическому обзору 17 исследований о влиянии газированных напитков на ГЭРБ, физиологические изменения при их приеме внутрь носят временный характер и не коррелируют с симптомами ГЭРБ [11]. Точно так же ранее предполагалось, что кофе снижает тонус НПС [12], но несмотря на это, последний опубликованный метаанализ не показал заметной связи между потреблением кофе, симптомами ГЭРБ или повреждением слизистой оболочки. Отсутствие связи сохранялось при анализе подгрупп как с низким потреблением кофе (менее 4 чашек в день), так и с высоким (более 4 чашек в день), что указывает на отсутствие корреляции симптомов даже при большом потреблении этого напитка [13].

Данные о связи алкоголя и ГЭРБ еще более неоднозначны. Так, небольшое исследование с участием 25 здоровых добровольцев показало увеличение количества эпизодов рефлюкса после употребления пива или вина по сравнению с водой [14]. В то же время это не коррелирует с результатами более крупных когортных исследований, таких как оценка «случай – контроль» 3153 пациентов с ГЭРБ по сравнению с 40 210 пациентами без ГЭРБ, которые не показали такой связи [15]. Аналогичные результаты были получены в американской популяции, а также в большом перекрестном анализе пациентов, в основном из Европы и Северной Америки [16]. Напротив, в последнем опубликованном метаанализе обсервационных исследований и исследований «случай – контроль» сообщается о положительной корреляции между употреблением алкоголя и симптомами ГЭРБ (отношение шансов (ОШ) 1,48, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,31–1,67) с большим эффектом, отмеченным при анализе подгрупп пациентов с рефлюкс-эзофагитом при эндоскопии верхних отделов (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,56–2,03) [17].

Продукты и специи. Наряду с напитками в диетических рекомендациях пациентам часто советуется избегать определенных продуктов и специй. Как и в случае с напитками, эти рекомендации основаны на ограниченных

данных и, как было сказано ранее, нуждаются в персонализации. Например, шоколад, который содержит как кофеин, так и какао, вызывает расслабление НПС [18]. Но этот факт не коррелирует с частотой симптомов даже у тех, кто в день ест большое количество шоколада, согласно исследованию 500 взрослых итальянцев [6]. Мята также является часто упоминаемым диетическим триггером для пациентов с симптомами рефлюксной болезни, хотя может повлиять только на небольшое число пациентов с ГЭРБ. Это было показано несколькими более ранними исследованиями, которые продемонстрировали физиологическую основу корреляции между употреблением мяты перечной и быстрым расслаблением НПС, но отметили, что только у меньшинства пациентов (6 из 20) наблюдалось обострение симптомов при чрезмерном ее употреблении внутрь [7]. Напротив, употребление острой пищи может оказывать прямое раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода и имитировать классические симптомы изжоги, в связи с чем чувствительным к специям пациентам рекомендуется избегать их употребления в пищу [19].

Макронутриенты и режим питания. Учитывая неоднородность данных относительно элиминационной диеты, недавние исследования были сосредоточены на моделях питания и изменении состава макронутриентов. Такие подходы дают более широкие рекомендации по изменению диеты.

Жиры. Предполагается, что диеты с высоким содержанием жиров, особенно те, которые включают жареную или жирную пищу, ухудшают симптомы ГЭРБ. Однако, как и в случае со специфическими элиминационными диетами, данные остаются противоречивыми и требуют персонализированных рекомендаций для пациентов. Как известно, жир имеет высокую калорийность, и для его переваривания требуется секреция потенциальных раздражителей пищевода (т. е. желчных солей) и нейрогормональных медиаторов тонуса НПС (т. е. холецистокинина). Исследования по изучению предполагаемых связей показали смешанные результаты. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 12 здоровых добровольцев изокалорийная пища с низким содержанием жира (10% калорий) по сравнению с пищей с высоким содержанием жира (50% калорий) не влияла на среднее давление НПС, частоту ПРНПС или количество эпизодов рефлюкса [20]. Это контрастирует с более ранними работами, в которых сообщается об увеличении времени воздействия кислоты на пищевод и изменении давления НПС после приема жирной пищи [21, 22]. Ряд популяционных исследований подтвердили корреляцию потребления жиров с симптомами ГЭРБ, однако общее потребление калорий и индекс массы тела участников исследования несколько искажали полученные результаты [23, 24]. В крупном популяционном когортном исследовании было обследовано более 12 000 пациентов и не обнаружено корреляции между потреблением пищевых жиров и симптомами ГЭРБ [25].

Примечательно, что ни одно исследование не различало тип жиров, т. е. насыщенные и ненасыщенные жиры,

или триглицериды со средней длиной цепи, по сравнению с триглицеридами с длинной цепью, что может иметь клиническое значение. Например, в контролируемом исследовании 15 здоровых добровольцев, получавших инфузии липидов в двенадцатиперстную кишку, было отмечено увеличение объема желудка и высвобождение холецистокинина при введении триглицеридов с длинной цепью, в отличие от триглицеридов со средней длиной цепи [26]. Взаимосвязь между типом жиров и симптомами ГЭРБ требует дальнейшего изучения.

Углеводы. Наряду с изучением сокращения жиров в рационе у пациентов с рефлюксными симптомами, было исследовано регулирование потребления углеводов с более убедительными результатами. Употребление дисахаридов и крахмалов представляет наибольший интерес, так как эти углеводы лишь частично всасываются в тонкой кишке, а затем подвергаются ферментации бактериями толстой кишки. Было показано, что процесс ферментации вызывает высвобождение нейрого르몬ов и расслабление НПС и, как следствие, может приводить к изжоге [27]. Корреляция между симптомами ГЭРБ, эпизодами рефлюкса и потреблением углеводов изучалась в нескольких недавних исследованиях. Например, анализ 12 пациентов с ГЭРБ, рандомизированных для приема жидкой пищи с высоким (178,8 г) и низким (84,8 г) содержанием углеводов, показал статистически значимые различия между записями импеданса с точки зрения общего времени воздействия кислоты на пищевод и количества эпизодов рефлюкса [28]. Другое небольшое проспективное исследование показало связь диеты с очень низким содержанием углеводов (20 г в день) и сокращением времени воздействия кислоты на пищевод [29]. Эти результаты были воспроизведены в более крупной работе с участием 144 женщин с ожирением и ГЭРБ, у которых симптомы исчезли после изменения потребления крахмала и простого сахара [30]. Также статистически значимое улучшение симптома изжоги было продемонстрировано в недавнем проспективном исследовании 130 пациентов с рефлюксом, которые придерживались диеты с низким гликемическим индексом в течение 2 нед., однако наряду с этим пациенты отметили снижение массы тела, что могло повлиять на результаты исследования и привести к некоторому искажению полученных данных [31].

При изучении связи между ГЭРБ и потреблением сахаров особое внимание уделяется типу потребляемых углеводов. В то время как моносахариды и крахмалы были связаны с усилением симптоматики, в отношении потребления клетчатки было обнаружено обратное. Так, опрос 371 сотрудника крупного медицинского центра выявил обратную зависимость между симптомами изжоги и потреблением клетчатки [23]. Этот вывод был воспроизведен в небольших проспективных исследованиях. Например, 45 пациентов с ГЭРБ на фоне терапии препаратами растворимой клетчатки в течение 2 нед. отметили такое же улучшение симптомов изжоги, как и группа, принимающая антациды [32]. Аналогичным образом у 36 пациентов, ранее придерживавшихся диеты с низким содержанием клетчатки (менее 20 г в день), а затем получавших три раза

в день псилиум, было обнаружено уменьшение как рефлюксных симптомов, так и среднего количества эпизодов рефлюкса при рН-импедансометрии [33]. Механизм, с помощью которого употребление клетчатки уменьшает изжогу, неизвестен и требует дальнейшего изучения [7].

Белки. В ранних исследованиях изучалась роль преобладания белковой пищи в отношении ГЭРБ и была обнаружена связь между потреблением белка с повышением давления НПС [34]. Однако большая работа, которая ранее продемонстрировала высокое потребление клетчатки с меньшим риском рефлюксных симптомов, также не выявила различий в потреблении белка между исследуемыми группами. Авторы указывают на необходимость дальнейшего изучения этого вопроса [23].

Паттерны пищевого поведения. В дополнение к специфическим элиминационным диетам и коррекции содержания макронутриентов необходимо отметить связь ГЭРБ с режимом питания. В связи с этим пациентам с рефлюксными симптомами рекомендован отказ от ночных приемов пищи, уменьшение общего размера порции и калорийности пищи. Эффективность раннего приема пищи в купировании симптомов ГЭРБ показана в небольших исследованиях, которые связывают ранний ужин с устойчивым повышением рН в ночное время и уменьшением количества эпизодов рефлюкса в положении лежа на спине [35–37]. Однако не все проспективные исследования показали схожие результаты. Например, обследование 20 добровольцев с рефлюксными симптомами не показало разницы между частотой симптомов после изокалорийного приема пищи за 2 и 4 ч до сна [38]. Однако, поскольку большинство проспективных работ показали положительный эффект (особенно по сравнению с ранним и поздним приемом пищи), данную рекомендацию можно рассматривать для пациентов с симптомами ГЭРБ. Что касается размера порции и калорийности пищи, то это также изучалось как в небольших исследованиях, так и в более крупных работах, основанных на опросах. Например, исследование, включавшее 13 здоровых добровольцев, показало, что повышение потребления калорий было связано с увеличением времени воздействия кислоты на пищевод по данным 24-часовой рН-импедансометрии [39]. Большой поперечный анализ почти 12 000 пациентов, проживающих в Корее, подтвердил аналогичную положительную связь между незрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и общим ежедневным потреблением калорий, хотя не проводилось стратификации по калориям на один прием пищи [40].

Специфические диеты при ГЭРБ. При необходимости более тщательного подхода к питанию у пациентов с рефлюксными симптомами могут быть рассмотрены специальные диеты, которые подразумевают снижение потребления наиболее распространенных триггеров ГЭРБ, включая простые сахара и жиры, и увеличение в рационе клетчатки. Например, средиземноморская диета, которая включает высокое потребление фруктов, овощей, цельного зерна и ненасыщенных жиров, недавно изучалась на большой группе албанских пациентов. С поправкой на демографические факторы и образ жизни, включая привычки в еде, у тех, кто придерживался традиционной

средиземноморской диеты, сообщалось о более низкой частоте симптомов ГЭРБ [41]. В последующем ретроспективном исследовании С. Zalvan et al. [42] изучались терапевтические подходы к пациентам с ларингофарингеальным рефлюксом, получавшим стандартную кислотосупрессивную терапию, по сравнению с пациентами, соблюдавшими средиземноморскую диету и другие распространенные рекомендации по изменению образа жизни. Авторами была продемонстрирована одинаковая эффективность двух подходов в отношении индекса симптомов рефлюкса, который является одним из важных диагностических показателей при оценке данных суточной рН-импедансометрии у пациентов с рефлюксными симптомами и представляет собой процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Кислотосупрессивная терапия включает применение ИПП и является основой фармакологического лечения ГЭРБ, что основано на обширных данных, демонстрирующих неизменно лучшее облегчение симптомов изжоги и регургитации, а также улучшение заживления эрозий слизистой оболочки пищевода [43, 44].

В ряде метаанализов было показано, что облегчение симптомов ГЭРБ и скорость выздоровления мало различаются между доступными ИПП, несмотря на исследования, демонстрирующие различия в контроле рН [45, 46]. Поддерживающую терапию ИПП следует назначать пациентам с осложненным течением ГЭРБ, включая эрозивный эзофагит класса С и D по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита и пищевод Барретта [47]. Рекомендуется использование самой низкой эффективной дозы препарата, но данный подход, безусловно, должен быть индивидуализирован [3, 48–50].

Однако у части пациентов с ГЭРБ, особенно при неэрозивной форме течения заболевания, эффективность кислотосупрессивной терапии в силу ряда причин может быть снижена [50, 51]. Учитывая тот факт, что рефлюксная болезнь является хроническим рецидивирующим заболеванием, назначение альгинатов (Гевискон) может рассматриваться как эффективная терапевтическая тактика, в том числе в режиме «по требованию» [52, 53].

Альгинаты – это лекарственные средства, которые работают по альтернативному механизму, вытесняя постпрандиальный кислотный карман желудка, который представляет собой зону небуферизованного кислого желудочного содержимого, возникающего ниже пищеводно-желудочного перехода после еды. Такие патофизиологические механизмы, как ПРНПС, а также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы может усиливать симптомы ГЭРБ за счет увеличения кислотного кармана [54].

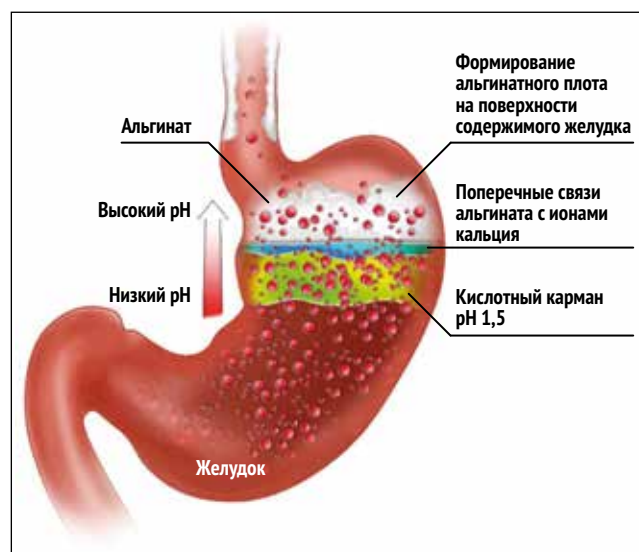
В присутствии соляной кислоты альгинат (Гевискон) образует пенистый гель, похожий на плот, расположенный на поверхности желудочного содержимого, и именно этот барьерный гель предотвращает кислотный рефлюкс при ГЭРБ. Высокую прочность этому гелевому слою

придают поперечные связи альгината с ионами кальция, формирующимися из карбоната кальция (который также входит в состав препаратов на основе альгиновой кислоты) [52, 53]. Таким образом, альгинаты обладают несистемным физическим механизмом действия, эффективно купируя симптоматику ГЭРБ за счет создания антирефлюксного барьера (рисунок) [52]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали немедленное начало терапевтического эффекта альгината (в течение 1 ч после введения) – более быстрое, чем у ИПП или антагонистов H_2 -рецепторов гистамина [55]. По сравнению с антацидами препараты на основе альгината (Гевискон) более эффективны в контроле постпрандиального воздействия кислоты на пищевод и в облегчении рефлюксных симптомов [56, 57].

Эффективность альгинатов (Гевискон) в рамках терапии ГЭРБ, включая ее экстраэзофагеальные формы, подтверждена целым рядом контролируемых исследований, результаты которых были неоднократно систематизированы в метаанализах. В исследовании В. Chevrel было продемонстрировано, что монотерапия альгинатами превосходит плацебо и антациды в уменьшении рефлюксных симптомов, особенно у пациентов с НЭРБ [58]. Препараты на основе альгината также не уступают омепразолу в купировании симптома изжоги при ее умеренной выраженности [59]. Недавний метаанализ [60] показал, что в одном исследовании альгинат превосходил плацебо, а в двух других он был более эффективным, чем антациды. Кроме того, эффект альгината был сопоставим с эффектом омепразола в трех разных работах [59, 61, 62]. В исследовании Е. Giannini et al. [63] разрешение симптомов и скорость действия были выше в группе альгината, чем в группе антацида. В открытом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что альгинат значительно эффективнее снижал частоту изжоги по сравнению с плацебо [64]. Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало,

● **Рисунок.** Механизмы действия альгинатов (адаптировано из [52])

● **Figure.** Mechanisms of action of alginates (adapted from [52])



что препарат Гевискон, альгинатно-антацидная форма, обеспечивает большее облегчение симптомов рефлюкса, включая изжогу и регургитацию, у пациентов как с НЭРБ, так и с эрозивным эзофагитом [65]. Согласно данным N. Ranaldo et al. [66], добавление альгината к лечению улучшает симптомы ГЭРБ у пациентов, которые были невосприимчивы к 8-недельному курсу ИПП и имели слабокислый рефлюкс, что было подтверждено показателями суточной pH-импедансометрии. Эти данные свидетельствуют о том, что добавление альгината помогает уменьшить симптомы рефлюкса у пациентов с недостаточным ответом на ИПП.

Важно отметить, что безопасность альгинатов подтверждена многочисленными токсикологическими исследованиями, что позволило рекомендовать препарат к применению у беременных и лактирующих женщин [67]. Так, в последних клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (2022) альгинаты рассматриваются как средство выбора при ведении беременных пациенток с ГЭРБ, у которых коррекция образа жизни не привела к регрессу изжоги [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается некоторая неоднородность в отношении диетических рекомендаций при ГЭРБ, однако появились и общие тенденции в подходах к питанию таких пациентов. Во-первых, диета должна быть

индивидуализирована на основе симптомов с повторным пересмотром продуктов и пищевых привычек, если не удастся эффективно контролировать рефлюксные симптомы. Во-вторых, изменение размера порций, времени приема пищи и коррекция общего состава макронутриентов оказываются более эффективными, чем элиминационные диеты. Наконец, режим питания должен быть дополнением к основному плану антирефлюксной терапии, который включает в себя дополнительные изменения образа жизни, такие как отказ от курения, снижение массы тела и сон с приподнятым изголовьем при наличии ночных симптомов. Поскольку пациенты зачастую предпочитают немедикаментозные методы лечения рефлюксной болезни фармакотерапии, необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований для изучения эффективности диетотерапии в лечении ГЭРБ.

ИПП остаются основой фармакотерапии пациентов с ГЭРБ. Альгинаты характеризуются уникальным механизмом действия, быстрым эффектом и могут использоваться вместе с ИПП, а также в качестве монотерапии в режиме «по требованию». Добавление альгината (Гевискон) помогает уменьшить типичные симптомы рефлюкса у пациентов с недостаточным ответом на ИПП, особенно при наличии слабокислого/некислого рефлюкса.

Поступила / Received 20.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2023
Принята в печать / Accepted 07.04.2023



Список литературы / References

- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
- Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1250–1261.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014>.
- 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>.
- Weijenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C., van Veen H.A., Verheij J., de Jonge W.J., Bredenoord A.J. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307(3):G323–329. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00345.2013>.
- Gayawali C.P., Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302–318. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049>.
- Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L.B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):965–971. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.965>.
- Newberry C., Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl. 12):S1594–S1601. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.06.42>.
- Gomes D.C., Dantas R.O. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(3):217–220. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032014000300010>.
- Feldman M., Barnett C. Relationships between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology*. 1995;108(1):125–131. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90016-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90016-0).
- Cuomo R., Sarnelli G., Savarese M.F., Buyckx M. Carbonated beverages and gastrointestinal system: between myth and reality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(10):683–689. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.03.020>.
- Johnson T., Gerson L., Hershovici T., Stave C., Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(6):607–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04232.x>.
- Zhang Y., Chen S.H., Effect of Coffee on Gastroesophageal Reflux Disease. *Food Sci Technol Res*. 2013;19(1):1–6. <https://doi.org/10.3136/fstr.19.1>.
- Kim J., Oh S.W., Myung S.K., Kwon H., Lee C., Yun J.M., Lee H.K. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2014;27(4):311–317. <https://doi.org/10.1111/dote.12099>.
- Hamoui N., Lord R.V., Hagen J.A., Theisen J., Demeester T.R., Crookes P.F. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(6):870–877. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.11.010>.
- Nilsson M., Johnsen R., Ye W., Hveem K., Lagergren J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(11):1040–1045. <https://doi.org/10.1080/00365520410003498>.
- Haycox A., Einarson T., Eggleston A. The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:38–47. <https://doi.org/10.1080/003655299750025255>.
- Pan J., Cen L., Chen W., Yu C., Li Y., Shen Z. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(1):62–69. <https://doi.org/10.1093/alcal/acy063>.
- Murphy D.W., Castell D.O. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(6):633–636. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3376917/>.
- Yeoh K.G., Ho K.Y., Guan R., Kang J.Y. How does chili cause upper gastrointestinal symptoms? A correlation study with esophageal mucosal sensitivity and esophageal motility. *J Clin Gastroenterol*. 1995;21(2):87–90. <https://doi.org/10.1097/00004836-199509000-00004>.
- Pehl C., Waizenhoefer A., Wendl B., Schmidt T., Schepp W., Pfeiffer A. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1192–1196. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01064.x>.

21. Becker DJ, Sinclair J, Castell D.O., Wu W.C. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(7):782–786. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2741888/>.
22. Iwakiri K., Kobayashi M., Kotoyori M., Yamada H., Sugiura T., Nakagawa Y. Relationship between postprandial esophageal acid exposure and meal volume and fat content. *Dig Dis Sci*. 1996;41(5):926–930. <https://doi.org/10.1007/BF02091532>.
23. El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut*. 2005;54(1):11–17. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.040337>.
24. Fox M., Barr C., Nolan S., Lomer M., Anggiansah A., Wong T. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):439–444. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.013>.
25. Ruhl C.E., Everhart J.E. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol*. 1999;9(7):424–435. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(99\)00020-4](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(99)00020-4).
26. Feinle C., Rades T., Otto B., Fried M. Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distention and duodenal lipid in humans. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1100–1107. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23232>.
27. Piche T., des Varannes S.B., Sacher-Huvelin S., Holst J.J., Cuber J.C., Galmiche J.P. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2003;124(4):894–902. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50159>.
28. Wu K.L., Kuo C.M., Yao C.C., Tai W.C., Chuah S.K., Lim C.S., Chiu Y.C. The effect of dietary carbohydrate on gastroesophageal reflux disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(11):973–978. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.11.001>.
29. Austin G.L., Thiny M.T., Westman E.C., Yancy W.S. Jr, Shaheen N.J. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. *Dig Dis Sci*. 2006;51(8):1307–1312. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-9027-7>.
30. Pointer S.D., Rickstrew J., Slaughter J.C., Vaezi M.F., Silver H.J. Dietary carbohydrate intake, insulin resistance and gastro-oesophageal reflux disease: a pilot study in European- and African-American obese women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(9):976–988. <https://doi.org/10.1111/apt.13784>.
31. Langella C., Naviglio D., Marino M., Calogero A., Gallo M. New food approaches to reduce and/or eliminate increased gastric acidity related to gastroesophageal pathologies. *Nutrition*. 2018;54:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.002>.
32. DiSilvestro R.A., Verbruggen M.A., Offutt E.J. Anti-heartburn effects of a fenugreek fiber product. *Phytother Res*. 2011;25(1):88–91. <https://doi.org/10.1002/ptr.3229>.
33. Morozov S., Isakov V., Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2291–2299. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2291>.
34. Benamouzig R., Airinei G. Diet and Reflux. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:S64–S71. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318032bed5>.
35. Fujiwara Y., Machida A., Watanabe Y., Shiba M., Tominaga K., Watanabe T. et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2633–2636. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00354.x>.
36. Piesman M., Hwang I., Maydonovitch C., Wong R.K. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2128–2134. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01348.x>.
37. Duroux P., Bauerfeind P., Emde C., Koelz H.R., Blum A.L. Early dinner reduces nocturnal gastric acidity. *Gut*. 1989;30(8):1063–1067. <https://doi.org/10.1136/gut.30.8.1063>.
38. Orr W.C., Harnish M.J. Sleep-related gastro-oesophageal reflux: provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(10):1033–1038. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00407.x>.
39. Colombo P., Mangano M., Bianchi P.A., Penagini R. Effect of calories and fat on postprandial gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(1):3–5. <https://doi.org/10.1080/003655202753387266>.
40. Nam S.Y., Park B.J., Cho Y.A., Ryu K.H., Choi I.J., Park S., Kim Y.W. Different effects of dietary factors on reflux esophagitis and non-erosive reflux disease in 11,690 Korean subjects. *J Gastroenterol*. 2017;52(7):818–829. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1282-1>.
41. Mone I., Kraja B., Bregu A., Duraj V., Sadiku E., Hyska J., Burazeri G. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):794–800. <https://doi.org/10.1111/dote.12384>.
42. Zalvan C.H., Hu S., Greenberg B., Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):1023–1029. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.1454>.
43. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F., Xia H.H., Wong W.M., Lam S.K., Wong B.C. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(26):4067–4077. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i26.4067>.
44. Khan M., Santana J., Donnellan C., Preston C., Moayed P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD003244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003244.pub2>.
45. Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1452–1458. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.013>.
46. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19–31. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0576-5>.
47. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Furnari M., Bodini G., De Maria C. et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(4):437–449. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1752664>.
48. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(2):15–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21252686>.
49. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Prospects of acid-related diseases treatment. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2014;(2):15–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21252686>.
50. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с.
51. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Diseases of the esophagus*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 648 p. (In Russ.)
52. 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>.
53. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
54. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека*. 2013;(2):65–72. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8722>.
55. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Role and place of antacids in modern algorithms of treatment of acid-related diseases. *Farmateka*. 2013;(2):65–72. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8722>.
56. Bor S., Kalkan I.H., Çelebi A., Dincer D., Aküz F., Dettmar P., Özen H. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Türk J Gastroenterol*. 2019;30(Suppl. 2):109–136. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19677>.
57. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. Место альгинатов в современных алгоритмах терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):12–17. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/gastro2012_pril/gastro2012_2_pril/mesto-alginatov-v-sovremennykh-algoritmakh-terapii-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni/.
58. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Биткова Е.Н. The place of alginates in modern algorithms for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;(2):12–17. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/gastro2012_pril/gastro2012_2_pril/mesto-alginatov-v-sovremennykh-algoritmakh-terapii-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni/.
59. Mitchell D.R., Derakhshan M.H., Robertson E.V., McColl K.E. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(2):111–119. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000439>.
60. Dettmar P.W., Sykes J., Little S.L., Bryan J. Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):275–283. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00800.x>.
61. De Ruigh A., Roman S., Chen J., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: a double-blind crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):531–537. <https://doi.org/10.1111/apt.12857>.
62. Lai I.R., Wu M.S., Lin J.T. Prospective, randomized, and active controlled study of the efficacy of alginate acid and antacid in the treatment of patients with endoscopy-negative reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(5):747–754. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i5.747>.
63. Chevrel B. A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: Liquid Gaviscon and a magnesium – aluminium ant-

- acid gel. *J Int Med Res.* 1980;8(4):300–302. <https://doi.org/10.1177/030006058000800411>.
59. Pouchain D., Bigard M.A., Liard F., Childs M., Decaudin A., McVey D. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastro-esophageal reflux: a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:18. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-18>.
 60. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S., Metz D.C., Falk G.W., French B. et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(5):1–9. <https://doi.org/10.1093/dote/dow020>.
 61. Goves J., Oldring J.K., Kerr D., Dallara R.G., Roffe E.J., Powell J.A., Taylor M.D. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(2):147–157. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.0284f.x>.
 62. Chiu C.T., Hsu C.M., Wang C.C., Chang J.J., Sung C.M., Lin C.J. et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(9):1054–1064. <https://doi.org/10.1111/apt.12482>.
 63. Giannini E.G., Zentilin P., Dulbecco P., Iiritano E., Bilardi C., Savarino E. et al. A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):1904–1909. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9284-0>.
 64. Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(3):152–159. <https://doi.org/10.1185/03007999909114086>.
 65. Sun J., Yang C., Zhao H., Zheng P., Wilkinson J., Ng B., Yuan Y. Randomised clinical trial: the clinical efficacy and safety of an alginate-antacid (Gaviscon Double Action) versus placebo, for decreasing upper gastrointestinal symptoms in symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) in China. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):845–854. <https://doi.org/10.1111/apt.13334>.
 66. Rinaldo N., Losurdo G., Iannone A., Principi M., Barone M., De Carne M. et al. Tailored therapy guided by multichannel intraluminal impedance pH monitoring for refractory non-erosive reflux disease. *Cell Death Dis.* 2017;8(9):e3040. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.436>.
 67. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669–690. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Овсепян, Е.В. Баркалова, Д.Н. Андреев, И.В. Маев

Написание текста – М.А. Овсепян, Е.В. Баркалова, Д.Н. Андреев

Обзор литературы – М.А. Овсепян, Е.В. Баркалова, Д.Н. Андреев

Редактирование – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Овсепян, Е.В. Баркалова, Д.Н. Андреев, И.В. Маев

Contribution of authors:

Concept of the article – Mariia A. Ovsepiyan, Elena V. Barkalova, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

Text development – Mariia A. Ovsepiyan, Elena V. Barkalova, Dmitry N. Andreev

Literature review – Mariia A. Ovsepiyan, Elena V. Barkalova, Dmitry N. Andreev

Editing – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

Approval of the final version of the article – Mariia A. Ovsepiyan, Elena V. Barkalova, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

Информация об авторах:

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

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

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

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

Information about the authors:

Mariia A. Ovsepiyan, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; solnshko@mail.ru

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

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

Igor V. Maev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, 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

Антациды в реальной клинической практике

Д.И. Трухан[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Н. Деговцов, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru

А.Ю. Новиков, doctorsosudov@yandex.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

В настоящее время для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (H₂-блокаторы), антациды и холиноблокаторы. ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако в реальной клинической практике сохраняется интерес к применению при кислотозависимых заболеваниях антацидных препаратов. Это связано с тем, что антациды не только адсорбируют соляную кислоту в просвете желудка (посредством буферного действия на имеющуюся в желудке HCl, без значимого влияния на ее продукцию) и уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (снижая/нейтрализуя активность пепсина), но и обладают рядом других, востребованных у гастроэнтерологического пациента фармакотерапевтических свойств. Антациды дополнительно к антисекреторному действию обладают: 1) цитопротективным, прежде всего гастропротективным, действием, которое опосредуется за счет: а) стимуляции синтеза бикарбонатов и простагландинов; б) мукопротекции – увеличения продукции эпителиальными клетками защитной слизи; в) коммутации эпителиального фактора роста и его концентрирования в области эрозивно-язвенных дефектов, что, в свою очередь, активизирует ангиогенез, клеточную пролиферацию и локальные репаративные и регенераторные процессы; 2) обволакивающим и адсорбирующим действием посредством хелатирования лизолецитина и желчных кислот, оказывающих агрессивное повреждающее действие на верхние отделы желудочно-кишечного тракта; 3) регулируют гастродуоденальную моторику за счет: а) спазмолитического действия и упорядочения гастродуоденальной эвакуации; б) понижения внутриполостного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке; в) препятствия формированию дуоденогастрального рефлюкса. На сегодняшний день соответствуют основным требованиям, предъявляемым к невоссасывающимся антацидам, комбинированные препараты, в базовый состав которых входят гидроксид магния и гидроксид алюминия. В заключение авторами приводится ряд клинических ситуаций, свидетельствующих, что на сегодняшний день рационально назначенные антацидные препараты успешно и значимо решают основные задачи симптоматической терапии кислотозависимых и других заболеваний желудочно-кишечного тракта, существенно повышая качество жизни пациентов.

Ключевые слова: невоссасывающие антациды, гидроксид алюминия, гидроксид магния, бензокаин, симетикон, кислотозависимые заболевания, лечение, симптоматическая терапия

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Новиков А.Ю. Антациды в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(8):59–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antacids in real clinical practice

Dmitry I. Trukhan[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru

Alexander Yu. Novikov, doctorsosudov@yandex.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Currently, proton pump inhibitors (PPIs), H₂-histamine receptor blockers (H₂-blockers), antacids, and anticholinergics are used to treat acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract. PPIs are considered the most effective drugs for the treatment of acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract. However, in real clinical practice, interest remains in the use of antacids in acid-dependent diseases. This is due to the fact that antacids not only adsorb hydrochloric acid in the gastric lumen (by buffering the HCl present in the stomach, without a significant effect on its production) and reduce the proteolytic activity of gastric juice (reducing/ neutralizing the activity of pepsin), but also have a number of other pharmacotherapeutic properties demanded by the gastroenterological patient. Antacids in addition to antisecretory action have: 1) cytoprotective, primarily gastroprotective, action, which is mediated by: a) stimulation of the synthesis of bicarbonates and prostaglandins; b) mucoprotection – an increase in the production of protective mucus by epithelial cells; c) switching of the epithelial growth factor and its concentration in the area of erosive and ulcerative defects, which in turn activates angiogenesis, cell proliferation and local reparative and regenerative processes; 2) enveloping and adsorbing action, through chelation of lysolecithin and bile acids, which have an aggressive damaging effect on the upper gastrointestinal tract; 3) regulate gastroduodenal motility due to: a) antispasmodic action and streamlining gastroduodenal evacuation; b) decrease in intracavitary pressure in the stomach and duodenum; c) obstacles to the formation of duodenogastric reflux. To date, combined preparations,

the basic composition of which includes magnesium hydroxide and aluminum hydroxide, meet the basic requirements for non-absorbable antacids. In conclusion, the authors present a number of clinical situations, indicating that today rationally prescribed antacid drugs successfully and significantly solve the main tasks of symptomatic therapy of acid-dependent and other diseases of the gastrointestinal tract, significantly improving the quality of life of patients.

Keywords: non-absorbable antacids, aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, benzocaine, simethicone, acid-related diseases, treatment, symptomatic therapy

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Novikov A.Yu. Antacids in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-141>.

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

ВВЕДЕНИЕ

К кислотозависимым заболеваниям (КЗЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся заболевания и патологические состояния, при которых агрессивная среда желудка, прежде всего соляная кислота (HCl), выступает в качестве триггера – агрессивного повреждающего фактора или фактора, поддерживающего течение (прогрессирование или рецидивирование) болезни/патологического состояния, в лечении которого на первый план выходит блокада желудочной секреции или симптоматическое связывание HCl [1, 2]. К числу наиболее распространенных КЗЗ относятся ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время для лечения КЗЗ применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (H₂-гистаминоблокаторы), антациды и холиноблокаторы. В клинических рекомендациях по язвенной болезни 2020 г. отмечается, что в качестве базисной противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться только ИПП, H₂-гистаминоблокаторы, которые в настоящее время представлены в России препаратами фамотидина, и антациды [3].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения КЗЗ. Однако в клинических рекомендациях по ГЭРБ 2020 г. отмечается [4], что при назначении ИПП на длительный срок и в максимальных дозах следует также учитывать возможность развития целого ряда различных побочных эффектов [5–9].

В литературе последнего десятилетия активно рассматриваются вопросы лекарственной безопасности ИПП у коморбидных/мультиморбидных пациентов [10–18]. Французские исследователи в своем обзоре отмечают, что поскольку имеются документально подтвержденные данные, что ИПП являются фактором риска ротавирусной инфекции, вируса гриппа, норовируса и коронавирусной инфекции, ближневосточного респираторного синдрома и связаны с повышенным риском острого гастроэнтерита в периоды наибольшей циркуляции кишечных вирусов, то с учетом возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 нельзя исключать гипотезу о том, что

пациенты, получающие ИПП, могут подвергаться большему риску заражения SARS-CoV-2 [19]. Безусловно, изучение различных аспектов новой коронавирусной инфекции COVID-19, в т. ч. и возможные взаимосвязи с приемом ИПП, находится на этапе анализа первых сообщений и гипотез. Вместе с тем в целом ряде метаанализов и систематических обзоров был отмечен более высокий риск заражения COVID-19, повышенный риск госпитализации, тяжелого течения и смертности у пациентов, длительное время принимавших ИПП [20–26].

АНТАЦИДЫ В ЛЕЧЕНИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вместе с тем сохраняется интерес к применению при КЗЗ антацидных препаратов. Так, в клинических рекомендациях по ГЭРБ 2020 г. отмечены основные показания к применению антацидов: 1) монотерапия редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита; 2) в схемах комплексной терапии ГЭРБ ввиду их бесспорной эффективности в быстром купировании пищеводных симптомов [4].

Это связано с тем, что антациды не только адсорбируют соляную кислоту в просвете желудка (посредством буферного действия на имеющуюся в желудке HCl, без значимого влияния на ее продукцию) и уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (снижая/нейтрализуя активность пепсина), но и обладают рядом других, востребованных у гастроэнтерологического пациента фармакотерапевтических свойств [27]. Так, в настоящее время доказано, что антациды дополнительно к антисекреторному действию обладают:

1) цитопротективным, прежде всего гастропротективным, действием, которое опосредуется за счет: а) стимуляции синтеза бикарбонатов и простагландинов; б) мукопротекции – увеличения продукции эпителиальными клетками защитной слизи; в) коммутации эпителиального фактора роста и его концентрирования в области эрозивно-язвенных дефектов, что, в свою очередь, активизирует ангиогенез, клеточную пролиферацию и локальные репаративные и регенераторные процессы;

2) обволакивающим и адсорбирующим действием посредством хелатирования лизолецитина и желчных кислот, оказывающих агрессивное повреждающее действие на верхние отделы ЖКТ;

3) регулируют гастродуоденальную моторику за счет: а) спазмолитического действия и упорядочения гастродуоденальной эвакуации; б) понижения внутриполостного давления в желудке и двенадцатиперстной кишке; в) препятствия формирования дуоденогастрального рефлюкса [2, 27–29].

Антацидные средства подразделяются на две группы: всасывающиеся и невсасывающиеся антациды. Для группы всасывающихся антацидов характерно непродолжительное время действия (5–30 мин). При их применении возможно развитие ряда побочных эффектов, ограничивающих их длительное использование в реальной клинической практике: а) развитие феномена «кислотного рикошета», который проявляется повышением продукции HCl в желудке после завершения действия препарата; б) развитие алкалоза или молочнокислого синдрома при их длительном систематическом применении. Недостатки группы всасывающихся антацидов привели к тому, что в настоящее время при употреблении термина «антациды» имеются ввиду представители группы невсасывающихся антацидных препаратов.

К основным требованиям, предъявляемым к представителям группы невсасывающихся антацидов, относятся:

- высокий потенциал связывания HCl;
- продолжительное сохранение оптимального уровня pH желудочного содержимого;
- наличие выраженного цитопротективного/гастропротективного действия;
- выраженная адсорбирующая способность для агрессивных факторов – пепсина, желчных кислот и лизолецитина;
- быстрое и эффективное купирование клинических синдромов (эпигастрального болевого и диспепсического);
- отсутствие феномена «кислотного рикошета»;
- незначимое воздействие на моторику ЖКТ и минеральный обмен [29].

КОМБИНИРОВАННЫЕ АНТАЦИДЫ ($Mg(OH)_2$, $Al(OH)_3$)

Всем вышеперечисленным требованиям оптимально соответствуют невсасывающиеся антациды, представленные комбинированными препаратами, в состав которых входят гидроксид магния – $Mg(OH)_2$ и гидроксид алюминия – $Al(OH)_3$ [2, 28, 29].

$Mg(OH)_2$ имеет очень низкую растворимость, но при этом очень хорошо взаимодействует с ионами H^+ , что позволяет ему быстро и эффективно нейтрализовать HCl. $Al(OH)_3$ также плохо растворяется в воде, действует медленнее $Mg(OH)_2$, но в течение более продолжительного времени. Таким образом, комбинация $Mg(OH)_2$ и $Al(OH)_3$ позволяет достичь быстрого (через несколько минут) и длительного (до 2–3 ч) сдвига кислотно-щелочного баланса в щелочную сторону.

Кроме базисного, кислотонейтрализующего действия, $Mg(OH)_2$ угнетает высвобождение пепсина (антипептическая активность), потенцирует процесс образования защитной слизи, а также увеличивает регенераторную способность эпителиальных клеток, принимающих участие в процессе заживления/рубцевании

повреждений (эрозивного и язвенного дефектов) слизистой оболочки ЖКТ.

Цитопротективное/гастропротективное действие комбинированных антацидов непосредственно связано с $Al(OH)_3$. Это обусловлено способностью $Al(OH)_3$ повышать концентрацию простагландинов в слизистой оболочке желудка, потенцировать выработку бикарбонатов и секрецию гликопротеинов желудочной слизи. Кроме указанных свойств, $Al(OH)_3$ препятствует формированию гастроэзофагеального рефлюкса посредством снижения перистальтики верхних отделов ЖКТ и повышения тонуса нижнего пищевода сфинктера.

Базисной характеристикой невсасывающихся антацидов, содержащих комбинацию $Mg(OH)_2$ и $Al(OH)_3$, является их быстрый и продолжительный эффект (продолжительность до 3 ч) в нейтрализации HCl, высокая адсорбирующая активность (на уровне 59–96%) в отношении агрессивных факторов для слизистой оболочки ЖКТ – пепсина, желчных кислот и лизолецитина.

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке¹ присутствует более 10 комбинированных невсасывающихся антацидов, содержащих $Mg(OH)_2$ и $Al(OH)_3$, представленных как известными брендами, так и более доступными для пациентов новыми торговыми наименованиями, а также международными непатентованными наименованиями алгелдрат + магния гидроксид [30–33].

Невсасывающиеся антациды ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) выпускаются в таблетированной форме (таблетки для рассасывания, таблетки жевательные) и жидкой форме (суспензия в саше, мини-пакетах, флаконах).

Форма выпуска антацидов в жидкой форме предполагает возможность обеспечения быстрого и оптимального контакта со слизистой оболочкой желудка, а также удобство их применения пациентами. Суспензия обеспечивает одновременное достижение равномерного распределения и нейтрализации HCl на большой поверхности слизистой оболочки. Флакон предполагает использование антацида в домашних условиях, мини-пакетики и саше удобны для использования вне дома, например в дороге, что увеличивает приверженность к терапии, уменьшая вероятность перерывов в лечении.

Невсасывающиеся антациды ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) обладают высокими кислотонейтрализующими свойствами, оказывают выраженное обволакивающее и адсорбирующее действие, снижают активность пепсина в желудочном содержимом. Посредством стимуляции выработки простагландинов они оказывают цитопротективное/гастропротективное действие, защищая слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ от воспалительных и эрозивно-язвенных поражений, возникающих при воздействии ulcerогенных соединений (например, НПВП и этанола). Для невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) характерно наличие дозозависимого эффекта на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, что представляется важным позитивным фактором при лечении КЗЗ с коморбидным синдромом запора. При применении в терапевтических дозах невсасывающиеся антациды ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$)

¹ <https://www.vidal.ru/drugs/clinic-group/250>.

не оказывают значимого влияния на состояние кислотно-щелочного равновесия. Алюминий в их составе практически не всасывается через слизистую оболочку ЖКТ и полностью выводится из организма. Препараты оказывают терапевтическое действие до 1 ч при их приеме натощак и до 3 ч при приеме спустя 1 ч после еды.

В состав некоторых невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) дополнительно к $Mg(OH)_2$ и $Al(OH)_3$ добавлен бензокаин. Входящий в состав невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) бензокаин всасывается в минимальных количествах и оказывает местное анестезирующее/обезболивающее действие, наступающее спустя несколько минут после приема суспензии, что способствует быстрому купированию эпигастрального болевого синдрома.

В состав ряда других невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) входит симетикон для снижения газообразования. При КЗЗ происходит нарушение всего процесса пищеварения, что способствует изменению кишечного микробиоценоза, повышенной активности кишечной микрофлоры, что часто приводит к появлению метеоризма. Добавление симетикона в состав невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) снижает выраженность вздутия в эпигастральной области и метеоризма благодаря его основному эффекту – снижению поверхностного натяжения образовавшихся в ЖКТ пузырьков газа, их последующему разрушению и рассасыванию. Наличие симетикона в составе потенцирует клинический (обезболивающий) эффект и значительно расширяет область применения комбинированного антацидного препарата, в частности, у пациентов с явлениями чувства тяжести в эпигастрии после приема пищи (функциональная диспепсия) [34] и метеоризма различного генеза (при синдроме раздраженного кишечника, нарушении полостного пищеварения, синдроме избыточного бактериального роста и др.) [30].

Добавление деглицирризинированного экстракта корней солодки в состав невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) усиливает защитное действие антацида на слизистую оболочку желудка, способствуя регенерации слизистых клеток, улучшая качество и количество слизи, а также оказывая спазмолитическое действие.

Примем большинства препаратов невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) рекомендован спустя 45–60 мин после принятия пищи, что предполагает увеличение периода их активного действия. Невсасывающиеся антациды ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) с добавлением бензокаина рекомендуется принимать за 10–15 мин до еды. Препараты не рекомендуется принимать вместе с другими лекарственными препаратами ввиду их адсорбирующего эффекта, что может обусловить снижение всасывания других лекарств, поэтому рекомендуется развести прием антацидов и других лекарственных препаратов на 1–2 ч.

Невсасывающиеся антациды ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) имеют широкий спектр зарегистрированных показаний: острый гастрит, хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка; острый дуоденит, энтерит, колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной

кишки в фазе обострения; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ГЭРБ (гастроэзофагеальный рефлюкс и рефлюкс-эзофагит), дуоденогастральный рефлюкс; симптоматические язвы ЖКТ различного генеза; эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ; изжога и эпигастральный болевой синдром после погрешностей в диете, на фоне избыточного употребления этанола, кофе, приема лекарственных средств, раздражающих слизистую оболочку желудка; острый панкреатит и обострение хронического панкреатита.

Рассмотрим возможности невсасывающихся антацидов ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) в ряде клинических ситуаций в реальной клинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Н. 35 лет обратился к участковому терапевту с жалобами на боли в подложечной области, через час после еды, с иррадиацией в левую половину грудной клетки и левую лопатку, отмечалась однократная рвота кислым содержимым, сопровождавшаяся чувством облегчения. Самостоятельно несколько раз принимал омепразол, отмечал незначительное уменьшение выраженности боли.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен язвенный дефект в теле желудка диаметром 0,7 см. Наличие *H. pylori* подтверждено с помощью быстрого уреазного теста. Назначена эрадикационная терапия: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином 500 мг 2 раза в сутки с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки продолжительностью 14 дней. С учетом выраженной боли к терапии дополнительно назначен невсасывающийся антацид, содержащий $Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$ и бензокаин, по 2 дозировочные (чайные) ложки 3–4 раза в сутки за 15 мин до еды и вечером перед сном в течение 7 дней.

Через 3 дня отметил выраженное снижение интенсивности боли в эпигастральной области, сохранялся умеренный дискомфорт. Через 7 дней отметил полное исчезновение боли и дискомфорта, продолжена эрадикационная терапия.

Комментарий. Общеизвестно, что при первом или однократном приеме любого препарата из группы ИПП его лечебный эффект далек от максимального, поскольку не все протонные помпы на данный временной промежуток задействованы в секреторной мембране и их значимая часть находится в неактивном состоянии в цитозоле и, соответственно, не реагирует на ИПП. После того когда эти и вновь синтезированные молекулы H^+/K^+ -АТФазы появляются на клеточной мембране, они начинают взаимодействовать со следующими дозами ИПП, и, соответственно, антисекреторный эффект любого ИПП реализуется в полном объеме [35, 36]. В связи с этой фармакодинамической особенностью представителей группы ИПП для получения выраженного клинически значимого терапевтического эффекта от их применения требуется ежедневный прием ИПП в течение 7 дней. В этой связи для более быстрого купирования эпигастральной

боли пациенту и был назначен невсасывающийся антацид, содержащий $Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$ и бензокаин.

В рамках данной клинической ситуации наблюдается преимущество назначения антацидов, своеобразная «скорая антикислотная помощь» для быстрой коррекции остро возникших болей в эпигастрии, а также сопутствующих избытку HCl диспепсических расстройств. ИПП, в силу особенности их фармакодинамики, заключающейся в наличии выраженного латентного периода их действия, недостаточно эффективны для коррекции подобных состояний. Являясь быстродействующим средством, невсасывающийся антацид ($Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$ и бензокаин) обычно на 2–3-и сутки лечения купирует синдром «ацидизма» у большинства больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, что способствует уменьшению на этом фоне интенсивности болевого синдрома.

В реальной клинической практике часто после стихания острых клинических проявлений язвенной болезни невсасывающийся антацид ($Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$) часто назначается однократно на ночь (перед сном) в течение 2–3 нед. с учетом имеющихся у препаратов цитопротективного, обволакивающего и адсорбирующего эффектов.

Целесообразно в данном примере отметить, что невсасывающиеся антациды ($Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$) разрешены к применению в качестве средства безрецептурного отпуска, однако их длительный прием без консультации врача может представлять опасность для пациента, прежде всего, быть причиной позднего обращения к врачу с серьезной органической патологией (например, раком желудка). В первую очередь это относится к антацидам ($Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$), в состав которых добавлен бензокаин, которые, по нашему мнению, целесообразно рассматривать в качестве препаратов рецептурного отпуска.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

У пациента Т. 40 лет обострение ГЭРБ сопровождалось появлением пищеводных симптомов (изжога, отрыжка, регургитация) и внепищеводных симптомов (кашель, ларингит) болезни. При развитии обострения принимал длительно ИПП, до 3 мес. При последнем обращении пациента к терапии ИПП добавлены прокинетики итوپрида гидрохлорид и невсасывающийся антацид ($Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$ и симетикон) по 2 мерные ложки (10 мл) суспензии 4 раза в сутки через 60 мин после приема пищи и вечером перед сном.

Через месяц отмечал выраженное улучшение симптоматики, которое ранее отмечалось после 3 мес. терапии ИПП.

Комментарий. Наличие внепищеводных симптомов у пациентов с ГЭРБ часто связано с наличием экстраэзофагеального (гастроэзофаголарингофарингеального) рефлюкса, который в специализированной литературе последнего десятилетия обозначается как ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) и рассматривается в качестве возможного патологического состояния организма, обуславливающего воздействие агрессивного желудоч-

ного/кишечного рефлюктанта на внепищеводные структуры [37–39].

ИПП получили признание экспертов в качестве наиболее эффективных препаратов для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов [4]. Вместе с тем необходимо указать на наличие возможной резистентности к терапии, проводимой ИПП, которая во многом зависит от конкретной клинической формы ГЭРБ. Так, резистентность к терапии ИПП при ГЭРБ может достигать 50% при лечении НЭРБ (неэрозивной рефлюксной болезни) и 15% при лечении эрозивного эзофагита [40, 41].

В систематическом обзоре J.R. Lechien et al. [42], посвященном лечению пациентов с ГЭРБ и ларингофарингеальным рефлюксом, в который вошло 76 исследований, авторы указывают на различную эффективность монотерапии ИПП (от 18 до 87%). В метаанализе китайских ученых С. Liu et al. [43], включавшем 8 исследований, авторы не отметили статистически значимой разницы между группами ИПП и плацебо в рамках улучшения симптомов ГЭРБ и ЛФР у взрослых пациентов (относительный риск (ОР) составил 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) составил 0,93–1,58; $p = 0,149$). L. Brodsky и M.M. Carr [44] высказали предположение, что неэффективность монотерапии ИПП связана с наличием некишечного рефлюкса, когда основным агрессивным/повреждающим агентом является не HCl, а пепсин, желчные кислоты, ферменты поджелудочной железы. Это предположение подтверждается и в одном из последних европейских обзоров J.R. Lechien et al. [45], посвященных проблеме лечения ГЭРБ и ЛФР, в котором авторы указывают, что чаще не отвечают на терапию ИПП пациенты с некишечным или смешанным ларингофарингеальным рефлюксом [45]. В качестве одной из возможных причин неэффективности ИПП при лечении ЛФР без сопутствующих пищеводных симптомов ГЭРБ может быть наличие у определенной категории больных полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, с которыми связан быстрый пресистемный метаболизм ИПП [46].

В настоящее время существуют 2 подхода к лечению ЛФР. Первый вариант включает диетотерапию, модификацию образа жизни (частое дробное питание, снижение массы тела, нормализация режима сна, поднятое изголовье кровати, отказ от курения), монотерапию ИПП [47]. Другой вариант терапии ЛФР предполагает альтернативную медикаментозную терапию: 1) двойную терапию (ИПП + антацид/альгинат или ИПП + итوپрид) или 2) тройную терапию (ИПП + антацид/альгинат + итوپрид) [42, 45–47].

Выбор в данной клинической ситуации в пользу включения в комплексную терапию невсасывающегося антацида ($Mg(OH)_2$ + $Al(OH)_3$ и симетикон) обоснован наличием в составе симетикона для снижения газообразования, что позволяет нивелировать действие такого фактора возникновения ГЭРБ, как повышение внутрибрюшного или внутрижелудочного давления вследствие метеоризма [48, 49].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка Ш. 34 лет обратилась к терапевту с жалобами на дискомфорт и чувство тяжести в области правого подреберья, чувство горечи по утрам. Принимает оральные контрацептивы, нерегулярно питается. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости признаки билиарного сладжа. Данный эпизод является 3-м по анамнезу, в предыдущие эпизоды проводилось следующее лечение: 1) регулярное, по часам, питание, без больших промежутков между приемами пищи; 2) урсодезоксихолевая кислота; 3) прокинетик итоприда гидрохлорид, которое было эффективным, и на контрольном УЗИ через 3 мес. признаки билирного сладжа отсутствовали. Но горечь во рту сохранялась до месяца. При текущем обострении пациентке дополнительно назначен невсасывающийся антацид ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) 2–3 раза в день между приемом других препаратов (промежутков в 1–2 ч) и обязательно непосредственно на ночь, с учетом адсорбирующего действия (связывание лизолецитина и желчных кислот), дополнительного позитивного влияния на гастродуоденальную моторику. Пациентка отметила существенное уменьшение чувства горечи на 3-й день приема невсасывающегося антацида ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$).

Комментарий. Необходимо отметить, что в лечении гастрита типа С (рефлюкс-гастрита) и дуоденогастрального рефлюкса группа невсасывающихся антацидов рассматривается в качестве необходимого компонента в комплексной терапии за счет наличия адсорбирующего эффекта в отношении желчных кислот и лизолецитина, оказывающих агрессивное/повреждающее действие по отношению к слизистой оболочке ЖКТ [28, 29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

Пациент Д. 49 лет обратился по телефону в регистратуру частной медицинской клиники с просьбой записать его на прием к врачу. На уточняющий вопрос регистратора, к какому специалисту его записать, ответил, что не знает. На вопрос, что его беспокоит, ответил, что его беспокоит изжога, и согласился с предложением регистратора записать его на прием к гастроэнтерологу. На приеме гастроэнтеролога на вопрос, как его изжога связана с приемом пищи, ответил, что никак не связана, а появляется после того, как он в быстром темпе пройдет расстояние более 300 м.

Комментарий. Приведенная клиническая ситуация наглядно иллюстрирует актуальную проблему, часто возникающую в реальной клинической практике: дифференциальный диагноз боли в грудной клетке. В ходе дальнейшей беседы с пациентом было выяснено, что «изжога» у данного пациента возникает при другой физической нагрузке, эмоциональном стрессе, отмечались одновременно с появлением «изжоги» и неприятные ощущения в области левой руки, левой лопатки. «Изжога» у пациента проходила в состоянии покоя, спустя несколько минут. Подобная жалоба пациента на «изжогу» была расценена как проявление ишемической болезни

сердца (ИБС) – стенокардии напряжения, что нашло подтверждение после дополнительного обследования. После назначения лечения по поводу ИБС пациент перестал испытывать ощущение «изжоги».

Синдром стенокардии, и прежде всего при ИБС, необходимо дифференцировать не только с изжогой как основным симптомом ГЭРБ, но и с болями в грудной клетке, которые имеют некоронарогенное происхождение и обозначаются как «angina-like chest pain», относящиеся к внепищеводным кардиальным проявлениям ГЭРБ, а также могут быть связаны с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) или другой патологией пищевода. Для боли в грудной клетке, связанной с гастроэзофагеальным рефлюксом, характерны жгучий характер, локализация за грудиной, отсутствие иррадиации, сочетание с изжогой или дисфагией. Боли в грудной клетке при патологии пищевода тесно связаны с диетическими факторами (приемом пищи, погрешностями в диете, перееданием); часто возникают при изменении положения тела (наклоны, горизонтальное положение); уменьшаются или проходят после приема щелочных минеральных вод, антацидов или других антисекреторных препаратов [50–52].

В рамках подобной клинической ситуации прием невсасывающегося антацида ($Mg(OH)_2 + Al(OH)_3$) приобретает значение дифференциально-диагностического критерия – при наличии эффекта более вероятным является патология пищевода, при отсутствии эффекта при подобной «изжоге» требуется исключить наличие у пациента ИБС и ее клинической формы – стенокардии.

В последней версии Римских критериев IV 2016 г. признана на официальном уровне в рамках данного консенсуса возможность наличия синдрома перекреста функциональных нарушений ЖКТ (overlap syndrome) [53], который предполагает возможность наличия у пациента одновременно не одного, а нескольких функциональных нарушений, и перехода их из одной формы в другую, например сочетание функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). В соответствующих клинических рекомендациях РНМОТ и НОГР [54] отмечается, что для купирования симптомов, ассоциированных с гиперацидностью (синдром эпигастральной боли, жжение в эпигастрии), при функциональных гастроинтестинальных расстройствах (ФГИР) рекомендуется использование ИПП, антацидов, альгинатов, гвайазулена.

При этом следует отметить, что при многообразии клинической картины ФГИР практикующему врачу приходится часто корректировать их фармакотерапию в связи с возможными изменениями клинических проявлений имеющейся патологии, в т. ч. при сочетанных функциональных нарушениях, например смешанная форма ФД (сочетание ЭБС – эпигастрального болевого синдрома и ПДС – постпрандиального дистресс-синдрома), ФД + СРК, ФД + билиарная дисфункция, СРК + билиарная дисфункция, при сочетании ФГИР и ГЭРБ [34, 55, 56].

Исследование японских ученых Т. Oshima et al. [57] продемонстрировало негативное влияние пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на пациентов с ФД и СРК, характерным клиническим проявлением

является увеличение частоты развития синдрома перекреста ФГИР.

Безусловно, что динамичная клиническая картина ФГИР подразумевает необходимость мониторинга клинических проявлений и определяет целесообразность коррекции медикаментозной терапии в различные временные периоды. И в складывающейся ситуации актуальна оптимизация лекарственной терапии с акцентом на лекарственные препараты, обладающие многоцелевыми эффектами, позволяющими одновременно воздействовать на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний/патологических состояний или же оказывающими благоприятное действие при наличии коморбидной/мультиморбидной патологии [58]. В качестве примера многоцелевого (мультиадресного) препарата при синдроме перекреста ФГИР можно рассматривать невсасывающийся антацид $(\text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{Al}(\text{OH})_3)$ с добавлением симетикона в терапии смешанной формы ФД, ФД + СРК, при сочетании ФГИР и ГЭРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день рационально назначенные антацидные препараты, относящиеся к группе невсасывающихся антацидов, прежде всего комбинация $\text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{Al}(\text{OH})_3$, эффективно и безопасно решают основные задачи симптоматической терапии КЗЗ и других заболеваний ЖКТ, существенно повышая качество жизни пациентов.

Наличие эффективных и безопасных препаратов (не только известных брендов, но и новых торговых наименований), антацидов $(\text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{Al}(\text{OH})_3)$ в арсенале практического врача в реальной клинической практике позволяет повысить эффективность лечения КЗЗ и других гастроэнтерологических заболеваний.

Поступила / Received 07.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2023

Принята в печать / Accepted 29.03.2023



Список литературы / References

- Трухан Д.И., Викторова И.А. *Внутренние болезни: Гастроэнтерология*. СПб.: СпецЛит; 2013. 367 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-viktorova-2013.pdf>.
- Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Internal diseases: Gastroenterology*. St Petersburg: SpecLit; 2013. 367 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-viktorova-2013.pdf>.
- Иванова О.И., Минушкин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;(13):30–37. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/332>.
- Ivanova O.I., Minushkin O.N. Antacids in the modern treatment of acid-base disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(13):30–37. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/332>.
- Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефетов С.К., Ивашкин В.Т. и др. *Язвенная болезнь: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/277_1#doc_a1.
- Andreev D.N., Baranskaya E.K., Burkov S.G., Derinov A.A., Efetov S.K., Ivashkin V.T. et al. *Peptic ulcer disease: clinical recommendations*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/277_1#doc_a1.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Труханов 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;(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhanov 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>.
- Targownik L.E., Lix L.M., Leung S., Leslie W.D. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*. 2010;138(3):896–904. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.014>.
- Ngamruengphong S., Leontiadis G.I., Radhi S., Dentino A., Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1209–1218. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.113>.
- Bavishi C., Dupont H.L. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11–12):1269–1281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x>.
- Eom C.S., Jeon C.Y., Lim J.W., Cho E., Park S.M., Lee K. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183(3):310–319. <https://doi.org/10.1503/cmaj.092129>.
- Johnstone J., Nerenberg K., Loeb M. Meta-analysis: Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(11):1165–1177. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x>.
- Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(2):10–18. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-klinike-vnutrennikh-bolezney-skvoz-prizmu-multimorbidnosti-i-lekarst.
- Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in internal diseases clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2019;(2):10–18. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2019/spv2019_2/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-klinike-vnutrennikh-bolezney-skvoz-prizmu-multimorbidnosti-i-lekarst.
- Hastrup P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):114–121. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13023>.
- Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(6):451–457. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000471>.
- Song T.J., Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0216750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216750>.
- Zhou M., Zhang J., Liu J., Smith S.C.Jr., Ma C., Ge J. et al. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(4):682–692. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.037>.
- Makunts T., Cohen I.V., Awdishu L., Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):2282. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39335-7>.
- Yuan J., He O., Nguyen L.H., Wong M.C.S., Huang J., Yu Y. et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2021;70(6):1070–1077. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322557>.
- Zirk-Sadowski J., Masoli J.A., Delgado J., Hamilton W., Strain W.D., Henley W. et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1332–1338. <https://doi.org/10.1111/jgs.15385>.
- Ble A., Zirk-Sadowski J., Masoli J.A. Reply to: Proton Pump Inhibitors and Long-term Risk of Community-acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(12):2428–2429. <https://doi.org/10.1111/jgs.15637>.
- Charpiat B., Bleyzac N., Tod M. Proton Pump Inhibitors are Risk Factors for Viral Infections: Even for COVID-19? *Clin Drug Invest*. 2020;40(10):897–899. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00963-x>.
- Almaro C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707–1715. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000798>.
- Li G.F., An X.X., Yu Y., Jiao L.R., Canarutto D., Yu G. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021;70(9):1806–1808. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323366>.
- Israelsen S.B., Ernst M.T., Lundh A., Lundbo L.F., Sandholdt H., Hallas J., Benfield T. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1845–1854. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.011>.

23. Toubasi A.A., AbuAnzeh R.B., Khraisat B.R., Al-Sayegh T.N., AlRyalat S.A. Proton Pump Inhibitors: Current Use and the Risk of Coronavirus Infectious Disease 2019 Development and its Related Mortality. Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2021;52(6):656–659. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.004>.
24. Yan C., Chen Y., Sun C., Ahmed M.A., Bhan C., Guo Z. et al. Does Proton Pump Inhibitor Use Lead to a Higher Risk of Coronavirus Disease 2019 Infection and Progression to Severe Disease? a Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(1):10–15. <https://doi.org/10.7883/yokenJID.2021.074>.
25. Pranata R., Huang I., Lawrensia S., Henrina J., Lim M.A., Lukito A.A. et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2021;73(6):1642–1649. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00263-x>.
26. Kamal F., Khan M.A., Sharma S., Imam Z., Howden C.W. Lack of Consistent Associations Between Pharmacologic Gastric Acid Suppression and Adverse Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2588–2590. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.028>.
27. Salisbury B.H., Terrell J.M. *Antacids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252305>.
28. Вьючнова Е.С., Никушкина И.Н., Одинцова А.Н., Аксельрод А.Г., Павлеева Е.Е., Ульяновка Е.В. Современные представления о роли антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. *Доказательная гастроэнтерология.* 2014;(3):73–75. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/> 2014/3/412305-226020150312.
29. Vychnova E.S., Nikushina I.N., Odintsova A.N., Aksel'rod A.G., Pavleeva E.E., Ul'yankina E.V. The current concepts of the role of antacid preparations in the treatment of acid-dependent diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2014;(3):73–75. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/> 2014/3/412305-226020150312.
30. Самсонов А.А., Лежнева Ю.А., Павлеева Е.Е. Современная терапия кислотозависимых заболеваний и роль антацидных препаратов в ее составе. *Медицинский совет.* 2014;(13):6–9. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/700>.
31. Samsonov A.A., Lezhneva Y.A., Pavleyeva E.E. Modern therapy of acid-base disorders and the role of antacids. *Meditsinskiy Sovet.* 2014;(13):6–9. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/700>.
32. Самсонов А.А. Место антацидных препаратов в терапии кислотозависимых заболеваний. *Военно-медицинский журнал.* 2007;(10):39–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9599803>.
33. Samsonov A.A. Place of antacid specimen in treatment of acid-dependent diseases. *Military Medical Journal.* 2007;(10):39–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9599803>.
34. Звягин А.А., Почивалов А.В. Современные антациды в терапии гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2008;(6):48–51. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/295/2008_6_2246.pdf.
35. Zvyagin A.A., Pochivalov A.V. Modern antacids in the treatment of gastroduodenal diseases in children and adolescents. *Pediatriza – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2008;(6):48–51. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/295/2008_6_2246.pdf.
36. Маев И.В., Самсонов А.А., Белявцева Е.В., Голубев Н.Н., Одинцова А.Н., Андреев Н.Г. Комплексная терапия кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта с применением антацидного препарата Релцер. *Клиническая медицина.* 2009;(8):48–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12927053>.
37. Maev I.V., Samsonov A.A., Belyavtseva E.V., Golubev N.N., Odintsova A.N., Andreev N.G. Combined therapy of acid-dependent gastrointestinal disorders with the use of antacid drug Relcer. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;(8):48–52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12927053>.
38. Бутов М., Юневич Д., Кузнецов П. Антациды в лечении хронического гастрита. *Врач.* 2010;(11):30–36. Режим доступа: <http://gastro.rusvrach.ru/archive/vrach-2010-11-07.pdf>.
39. Butov M., Yunevich D., Kuznetsov P. Antacids in the treatment of chronic gastritis. *Vrach.* 2010;(11):30–36. (In Russ.) Available at: <http://gastro.rusvrach.ru/archive/vrach-2010-11-07.pdf>.
40. Holtmann G., Gschossmann J., Mayr P., Talley N.J. A randomised placebo-controlled trial of simeticone and cisapride for the treatment patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1641–1648. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01322.x>.
41. Лапина Т.Л. Ингибиторы протонной помпы: от фармакологических свойств к клинической практике. *Фарматека.* 2002;(9):11–16. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5720>.
42. Lapina T.L. Proton pump inhibitors: from pharmacological properties to clinical practice. *Pharmateka.* 2002;(9):11–16. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5720>.
43. Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса. *Лечащий врач.* 2007;(1):16–19. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534653>.
44. Vasiliev Yu.V. Proton pump inhibitors. *Lechaschi Vrach.* 2007;(1):16–19. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534653>.
45. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101(53):1–78. <https://doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1>.
46. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32–35. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760>.
47. Трухан Д.И., Чусова Н.А., Дрокина О.В. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс. *Consilium Medicum.* 2020;(12):44–52. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559>.
48. Trukhan D.I., Chusova N.A., Drokina O.V. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease: laryngopharyngeal reflux in focus. *Consilium Medicum.* 2020;(12):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200559>.
49. El-Serag H., Becher A., Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720–737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x>.
50. Маев И.В., Сельская Ю.Б., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Боголепова З.Н., Кузнецова Е.И. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиническое значение, современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2019;(3):8–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.
51. Maev I.V., Selskaya J.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Bogolepova Z.N., Kuznetsova E.I. Laryngopharyngeal reflux: clinical significance, modern approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(3):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-8-16>.
52. Lechien J.R., Mouawad F., Barillari M.R., Nacci A., Khoddami S.M., Enver N. et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2019;7(19):2995–3011. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i19.2995>.
53. Liu C., Wang H., Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(7):e5149. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165149>.
54. Brodsky L., Carr M.M. Extraesophageal reflux in children. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14(6):387–392. <https://doi.org/10.1097/MO0.0b013e3280106326>.
55. Lechien J.R., Bock J.M., Carroll T.L., Akst L.M. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review. *Clin Otolaryngol.* 2020;45(4):450–458. <https://doi.org/10.1111/coa.13518>.
56. Анготева И.Б., Лоранская И.Д., Косяков С.Я., Карева Е.Н. Ларингофарингеальный рефлюкс: персонализированный подход к лечению. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2019;(3):7–12. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-3-7-12>.
57. Angotseva I.B., Loranskaya I.D., Kosyakov S.Ya., Kareva E.N. Proton pump inhibitors for personified treatment of laryngopharyngeal reflux patients without symptoms of gastroesophageal disease. *Experimentsnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2019;(3):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-3-7-12>.
58. Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Березина О.И., Быкова С.В., Винницкая Е.В., Гуляев П.В. и др. Система поддержки принятия врачебных решений. *Гастроэнтерология. Клинические протоколы лечения.* М.; 2021. 136 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/klin-prot-moscow-2021.pdf>.
59. Bordin D.S., Bakulin I.G., Berezina O.I., Bykova S.V., Vinnitskaya E.V., Gulyaev P.V. et al. Medical decision support system. *Gastroenterology. Clinical treatment protocols.* Moscow; 2021. 136 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/klin-prot-moscow-2021.pdf>.
60. Янова О.Б., Машарова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с хроническим запором у пожилых больных. *Клиническая геронтология.* 2008;(1):26–29. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3811>.
61. Janova O.B., Masharova A.A. Gastroesophageal disease in combination with chronic constipation at elderly patients. *Clinical Gerontology.* 2008;(1):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/3811>.
62. Лычкова А.Э., Янова О.Б., Машарова А.А. Особенности секреторной и моторной функции желудка при ГЭРБ в сочетании с запорами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008;(4):25–27. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/4150>.
63. Lychkova A.E., Yanova O.B., Masharova A.A. Features of secretory and motor function of the stomach in GERD in combination with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008;(4):25–27. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/4150>.
64. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая

- медицина; 2016. 176 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-filimonov-2016.pdf>.
- Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the main gastroenterological syndromes and symptoms*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016. 176 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-filimonov-2016.pdf>.
51. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Темникова Е.Н. *Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Гериатрические аспекты в кардиологии*. СПб.: СпецЛит; 2022. 365 с. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Temnikova E.N. *Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment. Geriatric aspects in cardiology*. St Petersburg: SpetsLit; 2022. 365 p. (In Russ.)
 52. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта*. Новокузнецк: Полиграфист; 2022. 234 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755>. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Differential diagnosis of the main symptoms and syndromes in diseases of the gastrointestinal tract*. Novokuznetsk: Poligrafist; 2022. 234 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755>.
 53. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
 54. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., 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.V., 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>.
 55. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 223 с. Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Intestinal diseases. Clinic, diagnosis and treatment*. St Petersburg: SpetsLit; 2022. 223 p. (In Russ.)
 56. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. *Consilium Medicum*. 2022;(5):297–305. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201861>. Trukhan D.I., Goloshubina V.V. Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review. *Consilium Medicum*. 2022;(5):297–305. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201861>.
 57. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(7):1820–1827. <https://doi.org/10.1111/jgh.15346>.
 58. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. *Болезни органов пищеварения*. Новокузнецк: Полиграфист; 2020. 243 с. Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Diseases of the digestive system*. Novokuznetsk: Poligrafist; 2020. 243 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; edego2001@mail.ru

Новиков Александр Юрьевич, ассистент кафедры общей хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; doctorsosudov@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; edego2001@mail.ru

Alexander Yu. Novikov, Assistant of the Department of General Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; doctorsosudov@yandex.ru

Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

С.Ю. Сереброва^{1,2}✉, svetasurebrova@mail.ru, Е.Н. Карева^{2,3}, Д.О. Кургузова², Е.Ю. Демченкова^{1,2}, Н.Н. Еременко^{1,2}, И.А. Мазеркина¹, Л.М. Красных¹, Г.Ф. Василенко¹, А.Б. Прокофьев^{1,2}

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7

Резюме

Одним из показаний к применению кларитромицина является инфекция *Helicobacter pylori*. Эрадикация *H. pylori* проводится при заболеваниях, непосредственно вызываемых данным возбудителем, и при состояниях, при которых он повышает риски прогрессирования или осложнений (предраковые изменения слизистой оболочки желудка, неуточненная железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, заболевания, при которых показан длительный прием НПВП, антиагрегантов и т.д.). Ряд функциональных особенностей *H. pylori* обуславливает специфические требования к компонентам эрадикационных схем: высокая чувствительность возбудителя, способность антибактериальных препаратов проникать и накапливаться в тканях желудка и в слизи, а также стимуляция размножения микроорганизма и защита кислотонестойчивых препаратов за счет снижения внутрижелудочной кислотопродукции. Если последняя функция обеспечивается применением ингибиторов протонной помпы, то кларитромицин полностью обеспечивает выполнение остальных требований перечня. Стандартная тройная терапия остается в Российской Федерации схемой эрадикации *H. pylori* первой линии в связи с сохранением резистентности к кларитромицину ниже порогового значения (<15%). В настоящей статье приведены подробная аргументация и фактические материалы в пользу важности приверженности эрадикационной терапии первой линии в условиях развивающейся резистентности *H. pylori* к другим антибиотикам (в РФ резистентность к левофлоксацину достигла 20%), возможности появления полирезистентных штаммов, низкой обеспеченности медицинских организаций релевантными средствами определения истинной резистентности к антибактериальным препаратам, вклада в формирование и ошибочную интерпретацию псевдорезистентности к кларитромицину воспроизведенных препаратов (дженериков) собственно кларитромицина и ингибиторов протонной помпы со скомпрометированными фармацевтическими свойствами.

Ключевые слова: тройная терапия, *H. pylori*, резистентность, ингибиторы протонной помпы, тест сравнительной кинетики растворения, воспроизведенные лекарственные препараты

Для цитирования: Сереброва С.Ю., Карева Е.Н., Кургузова Д.О., Демченкова Е.Ю., Еременко Н.Н., Мазеркина И.А., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Прокофьев А.Б. Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(8):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of clarithromycin in modern *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}✉, svetasurebrova@mail.ru, Elena N. Kareva^{2,3}, Daria O. Kurguzova², Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, Natalia N. Eremenko^{1,2}, Irina A. Mazerkina¹, Ludmila M. Krasnykh¹, Galina F. Vasilenko¹, Alexey B. Prokofiev^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 7, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Helicobacter pylori infection can serve as one of indications to clarithromycin prescription. *H. pylori* eradication is performed commonly as a treatment for diseases caused by this pathogen and conditions with an increased risk of complications (precancerous changes of the gastric mucosa, unspecified iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, long-term NSAIDs use, anti-platelet drugs use etc). A number of *H. pylori* functional characteristics determines specific requirements for eradication schemes: high sensitivity of the pathogen, the ability of antibacterial drugs to penetrate and accumulate in gastric tissue and mucus, a stimulation of microorganism's reproduction and protection of acid-resistant drugs by reducing gastric acid production as well. If the latter is provided by the use of proton pump inhibitors, then clarithromycin fully provides the other issues above. In Russia, standard triple therapy is used as the first-line treatment of *H. pylori* infection due to current clarithromycin resistance less than 15%. The article gives detailed reasoning and factual evidence of commitment to the first-line therapy under the increasing prevalence of the most recent antibiotic resistance (local resistance to levofloxacin has reached 20%), the high

potential for multi-drug resistant *H. pylori* strains appearing, low ensuring medical facilities with relevant resistance test-systems, a role of generic drugs (clarithromycin and proton pump inhibitors) with compromised pharmaceutical characteristics in creation and erroneous interpretation of a pseudoresistance to clarithromycin.

Keywords: triple therapy, *H. pylori*, resistance, clarithromycin, proton pump inhibitors, comparative dissolution kinetics test, generic drugs

For citation: Serebrova S.Yu., Kareva E.N., Kurguzova D.O., Demchenkova E.Yu., Eremenko N.N., Mazerkina I.A., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Prokofiev A.B. The role of clarithromycin in modern *Helicobacter pylori* eradication therapy regimens. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-128>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кларитромицин – 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик, который совместно с активным метаболитом 14-(R)-гидроксикларитромицином обладает бактериостатической активностью в отношении ряда грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), грамотрицательных и некоторых других (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Helicobacter pylori* и др.) микроорганизмов¹.

Кларитромицин в значительной степени подвергается пресистемному метаболизму с участием CYP3A4, в результате чего образуется единственный активный метаболит – 14-(R)-гидроксикларитромицин, ответственный за выраженный постантибиотический эффект макролида, и 6 неактивных производных. Концентрации кларитромицина и 14-(R)-гидроксикларитромицина в тканях организма и слизи могут в десятки раз превышать плазменные. Минимальная подавляющая (или ингибирующая) концентрация, при которой останавливается рост 90% изолятов *H. pylori* (МПК90 или МИК90), составляет 0,03 мг/мл для кларитромицина и 0,06 мг/мл – для 14-(R)-гидроксикларитромицина [1, 2].

Механизм действия кларитромицина заключается в торможении синтеза белка путем связывания с II и V доменами 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, что приводит к структурным изменениям и диссоциации пептидил-тРНК от рибосомы, торможению реакций транслокации и транспептидации и, соответственно, к остановке формирования полипептидной цепи [3]. Кларитромицин является синтетическим производным 6-О-метиловым эфиром эритромицина и в отличие от исходного соединения обладает большей стабильностью в кислой среде желудка [2].

Одним из показаний к применению кларитромицина является инфекции *H. pylori*². Целью настоящей статьи не является повторение широко известных сведений по биологии данного возбудителя, отметим лишь, что

в 1994 г. Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) квалифицировало *H. pylori* как «канцероген для человека» (группа 1) [4]. При этом рак желудка в нашей стране по состоянию на начало 2019 г. занимал 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от новообразований [5].

На сегодняшний день эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* рассматривается как основная тактика, позволяющая предотвращать развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия). Эрадикация *H. pylori* рекомендована пациентам с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка, пациентам, длительно принимающим нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты или низкие дозы аспирина, а также пациентам с неуточненной железодефицитной анемией или с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, т. к. наличие активной хеликобактерной инфекции повышает риски осложнений со стороны ЖКТ у таких пациентов [5, 6].

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI* К КОМПОНЕНТАМ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ

Для понимания механизмов действия лекарственных препаратов – компонентов эрадикационных схем и их синергизма следует рассмотреть особенности среды обитания и способы защиты *H. pylori*. Бактерия является «нейтралофилом» (“neutralophile”), активно размножающимся в среде диапазоном pH 6–8 и вынужденным выживать при pH 4–6, используя механизмы кислотной акклиматизации, связанные с функционированием ферментов уреазы и α-карбоновой ангидразы [7]. *H. pylori* для репликации нужен контакт с эпителиоцитами желудка, от которых он получает питательные вещества, но при повышении концентрации протонов бактерия с помощью хемотаксиса погружается в слой слизи на расстояние до 25 мкм от поверхности эпителия и не имеет контакта с клетками хозяина [7, 8]. Уреаза, которая при проникновении через мембрану *H. pylori* протонов начинает катализировать гидролиз мочевины, присутствующий в желудке человека, до аммиака и CO₂, способствует повышению pH микроокружения бактерии в толще слизи [5]. При этом

¹ BIAxin® Filmtab® (clarithromycin tablets, USP), BIAxin® XL Filmtab® (clarithromycin extended-release tablets), BIAxin® Granules (clarithromycin for oral suspension, USP). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050662s044s050,50698s026s030,050775s015s019tbl.pdf.

² Листок-вкладыш – информация для пациента. Кладид® 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f399fc83-3f44-436f-bf51-1e1958205ec2.

спиралевидная форма микроорганизма и подвижные жгутики облегчают его проникновение сквозь слизь, удерживающую газообразный аммиак, что обеспечивает защиту, облегчает колонизацию слизистой оболочки желудка и персистенцию инфекции [9].

Таким образом, *H. pylori* лучше размножается и, следовательно, становится более чувствительным к действию антибактериальных препаратов при более высоких значениях pH. Поэтому для эффективной эрадикации необходимо назначение антисекреторных препаратов.

Стандартная тройная терапия, состоящая из ингибитора протонной помпы, амоксициллина, кларитромицина или метронидазола, была разработана в 1990 гг. в качестве эрадикационной терапии первой линии. В последние годы предложены также и альтернативные комбинированные схемы, включая квадротерапию с висмутом, квадротерапию без висмута (также называемую сопутствующей терапией), последовательную терапию, гибридную терапию, тройную терапию на основе фторхинолонов и т. д. Применение различных вариантов эрадикации объясняется разными уровнями резистентности к антибиотикам в разных регионах мира, поэтому оптимальный способ борьбы с инфекцией *H. pylori* зависит от локации проведения эрадикации. Появление рекомендаций по применению новых антибиотиков при известных инфекциях всегда является чрезвычайным событием, т. к. стимулирует риск возникновения полирезистентных штаммов возбудителя. При инфекции, вызванной *H. pylori*, следует прибегать к назначению тройной терапии, пока уровень резистентности к кларитромицину или двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу в стране/регионе не превысит рекомендованных маркерных значений (>15%); при этом следует исключать не связанные с резистентностью факторы, снижающие эффективность указанной схемы.

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину определяют в основном по наличию трех точечных мутаций в домене V гена 23S рибосомальной РНК 50S-субъединицы: A2143G, A2142G и A2142C. Причем установлено, что у большинства штаммов *H. pylori* эти мутации обычно обнаруживаются в обеих копиях гена; тем не менее гетерозиготного фенотипа достаточно, чтобы придать промежуточную устойчивость к кларитромицину. Было найдено также множество других вариантов точечных мутаций, определяющих высокий (A2115G, G2141A, A2144T и T2289C), низкий (C2694A и T2717C) уровень резистентности к кларитромицину или значимость которых еще не установлена (T2117C, T2182C, T2289C, G224A, C2245T и C2611A и мн. др.) [3, 10, 11]. Значимым фактором резистентности к данному макролиду называют также семейство RND-эффлюксных бактериальных насосов, не имеющих специфичности к кларитромицину, а выводящих множество лекарственных препаратов [3, 12].

Кроме того, сравнительный протеомный анализ выявил возможное участие белков внешней мембраны в резистентности к кларитромицину. Устойчивые штаммы *H. pylori* по сравнению с чувствительными продемонстрировали повышенную регуляцию субъединицы уреазы B

и EF-Tu (термонестабильный фактор элонгации) и пониженную регуляцию HofC (эффлюксный насос) и OMP31 [3]. Хотя эффективность эрадикационной терапии не всегда зависит только от параметров резистентности.

ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI* К КЛАРИТРОМИЦИНУ

Анализ эффективности или неэффективности эрадикационной терапии должен проводиться с учетом не только факта возможной резистентности *H. pylori* к тому или иному ее антибактериальному компоненту, но и с учетом комплаентности, с оценкой чувствительности, специфичности применяемых методов диагностики, а также помня, увы, о возможности недостаточного фармакодинамического эффекта некоторых лекарственных препаратов, в основном воспроизведенных.

Обычно эффективность или ее отсутствие к эрадикационной терапии определяется на основании результатов различных фенотипических методов диагностики. Основанные на культивировании возбудителя на твердых и жидких средах методы, с одной стороны, являются сравнительно доступными, с другой стороны, требующими инвазивных манипуляций (тканей, полученных при эндоскопии с биопсией), затрудненных в связи с культуральными и транспортными особенностями бактериальной культуры, необходимостью быстрого посева и длительным инкубационным периодом [13]. Согласно современным клиническим рекомендациям, релевантными для выявления рассматриваемой инфекции и контроля эрадикации являются методы определения антигена *H. pylori* в фекалиях или его газообразного метаболита – углекислого газа, меченного ¹³C, в выдыхаемом воздухе. В последнем случае при проведении стабильно-изотопного ¹³C-уреазного дыхательного теста больному *per os* вводится мочевины, содержащая соответствующий изотоп углерода, который включается в состав CO₂ при ее гидролизе уреазой. На практике для первичной диагностики инфекции *H. pylori* часто используется «быстрый уреазный тест» – метод выявления аммиака в образцах слизистой оболочки, полученных при биопсии [14, 15]. В Российской Федерации имеется также практика широкого использования «замещающего» аммиачного дыхательного теста, основанного на выявлении не ¹³CO₂, а аммиака. Данный тест обладает более низкой чувствительностью и очень низкой специфичностью [16, 17]. Использовались ли или используются ли методы, основанные на определении наличия аммиака в тканях или в выдыхаемом воздухе, для контроля эрадикации неизвестно. Но аммиак в выдыхаемом воздухе, например, может появляться вследствие его выведения легкими в избыточных количествах при состояниях, сопровождающихся гипераммониемией (наследственные гипераммониемии, печеночно-клеточная недостаточность, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, сердечная недостаточность, легочное сердце, лейкозы, состояния после шунтирующих операций, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелый тиреотоксикоз, синдром Рейе и др.) [18, 19]. Поэтому вклад перечисленных состояний

в гипердиагностику инфекции *H. pylori* с применением указанных методов до и/или после эрадикации оценке не подлежит, хотя вполне вероятен. Непосредственное выявление мутаций, ассоциированных с резистентностью *H. pylori* к тому или иному антибиотику, обычно проводится с помощью различных вариантов ПЦР-диагностики.

В свое время нас интересовала обеспеченность медицинских организаций оборудованием, позволяющим проводить рекомендованные для диагностики инфекции *H. pylori* тесты. Потерпев неудачу с опросами коллег, мы проанализировали открытую информацию о государственных закупках на официальном сайте единой информационной системы (ЕИС) в сфере закупок по 44-ФЗ и 223-ФЗ³ за 2017 г. на предмет закупок товаров (оборудования и расходных материалов), работ и услуг, необходимых и достаточных для первичной диагностики и контроля эрадикации *H. pylori*. Для анализа были также изучены за 2017 г. статистические материалы Министерства здравоохранения Российской Федерации⁴, тарифные соглашения в системе обязательного медицинского страхования субъектов Российской Федерации (СРФ) (выборочно), реестр медицинских услуг в системе обязательного медицинского страхования г. Москвы⁵. Данные ЕИС по количеству медицинских организаций (больничных учреждений) различных СРФ в составе федеральных округов РФ, закупавших в 2017 г. товары, работы и услуги, достаточные для первичной идентификации инфекции *H. pylori* или достаточные как для диагностики инфекции, так и для контроля эрадикации, представлены в таблице [20].

Распределение по федеральным округам Российской Федерации обобщенных данных за 2017 г. о закупках больничными учреждениями товаров (расходных материалов, оборудования), работ и услуг для первичной диагностики инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации представлено на рис. 1.

В ЕИС отсутствуют данные о закупках товаров, работ и услуг, необходимых для контроля эрадикации, в 11 из 18 (61,1%) субъектов в составе Центрального федерального округа, в 8 из 11 (72,7%) субъектов в составе Северо-Западного федерального округа, в 7 из 8 (87,5%) субъектов в составе Южного федерального округа, в 6 из 7 (85,7%) субъектов в составе Северо-Кавказского федерального округа, в 5 из 14 (35,7%) субъектов в составе Приволжского федерального округа, в 3 из 6 (50,0%) субъектов в составе Уральского федерального округа, в 9 из 12 (75,0%) субъектов в составе Сибирского федерального округа, в 5 из 9 (55,6%) субъектов в составе Дальневосточного федерального округа. У 41 больничного учреждения из 790 (5,2%), закупавшего товары, работы и услуги для диагностики инфекции *H. pylori*, закупки были ориентированы на метод аммиачного уреазного дыхательного теста (УДТ), а аналогичные закупки для ¹³C-УДТ произведены 3 (0,4%) больничными учреждениями, при том что международными и российскими клиническими рекомендациями одобрен именно последний вариант УДТ.

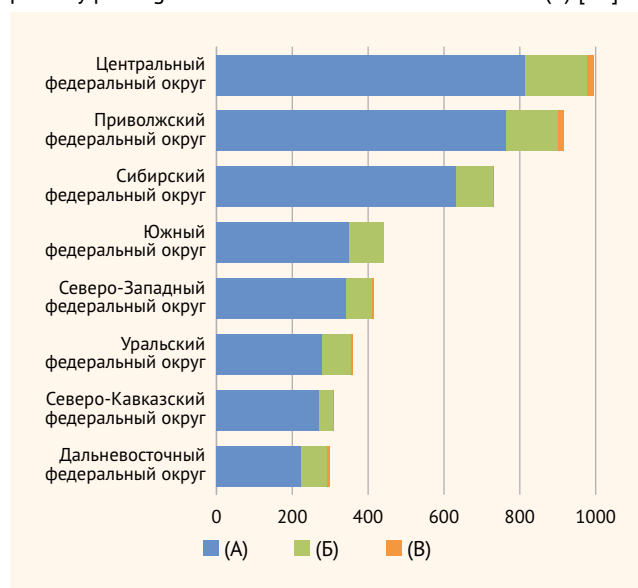
● **Таблица.** Количество (в %) больничных учреждений, закупавших в 2017 г. товары, работы и услуги для идентификации инфекции *H. pylori* и контроля эрадикации [20]

● **Table.** % Number of hospitals that procured goods, works and services in 2017 for the *H. pylori* detection and eradication control [20]

Федеральный округ	Диапазон (min–max) количеств (в %) больничных учреждений в субъектах федеральных округов, закупавших	
	средства, достаточные для первичной диагностики инфекции <i>H. pylori</i>	средства, достаточные для первичной диагностики инфекции <i>H. pylori</i> и контроля эрадикации
ЦФО	2,6–71,4%	0–7,5%
СЗФО	0–50,0%	0–3,6%
ЮФО	0–34,0%	0–0,8%
СКФО	2,0–25,6%	0–1,3%
ПФО	2,6–40,0%	0–4,2%
УФО	3,7–50%	0–15%
СФО	0–41,2%	0–1,4%
ДВФО	13,7–37,5%	0–9,1%

● **Рисунок 1.** Количество (абс.) больничных учреждений в федеральных округах Российской Федерации, данные о закупках которых на официальном сайте ЕИС за 2017 г. (товары, работы и услуги) для диагностики инфекции *H. pylori* отсутствуют (А); достаточны только для первичной идентификации возбудителя (В); необходимы и достаточны для первичной идентификации возбудителя и для контроля эрадикации (С) [20]

● **Figure 1.** The number of hospitals (abs.) in the federal districts of the Russian Federation, which data on procurement of goods, works and services related to *H. pylori* infection detection posted on the official unified information system website in 2017 are not available (A); are only sufficient for primary pathogen detection (B); are necessary and sufficient for the primary pathogen detection and eradication control (C) [20]



³ <https://zakupki.gov.ru>.

⁴ <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskoe-materialy>.

⁵ <https://www.ffoms.ru/system-oms/territorial-funds>.

С учетом имеющихся у нас данных о закупках амбулаторно-поликлинических учреждений, оказалось, что товары, работы и услуги, пригодные только для первичной диагностики инфекции *H. pylori*, в 2017 г. закупили 188 (14,8%) учреждений, а применимые для первичной диагностики и контроля эрадикации закупили 14 (1,1%) учреждений. У 18 амбулаторно-поликлинических учреждений из 202 (8,9%), закупавших товары, работы и услуги для диагностики инфекции *H. pylori*, закупки были ориентированы на метод аммиачного УДТ, а аналогичные закупки для ¹³С-УДТ произведены 1 (0,5%) учреждением подобного типа [20]. Таким образом, очевиден дефицит диагностических инструментов для выявления *H. pylori* и контроля эффективности эрадикации. В этих условиях невозможно говорить о преимуществах, недостатках той или иной антибактериальной схемы, об эффективности какого-либо антибактериального препарата и о резистентности к нему *H. pylori*. Тем более что данные мета-анализа опубликованных работ за 2011–2020 гг. показали, что в Российской Федерации резистентность *H. pylori* к кларитромицину оказалась меньшей, чем к метронидазолу, левофлоксацину, и встречалась менее чем у 15% пациентов, получавших эрадикационную терапию, что говорит о возможности приоритизации схемы терапии на основе кларитромицина в качестве первой линии. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95%-ный доверительный интервал – ДИ 7,103–14,219), к метронидазолу – 33,95% (95% ДИ 15,329–55,639), к амоксициллину – 1,35% (95% ДИ 0,281–3,202), к левофлоксацину – 20,0% (95% ДИ 12,637–28,574), к тетрациклину – 0,98% (95% ДИ 0,353–2,163). Двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% случаев (95% ДИ 1,136–4,345) [5].

Ненадлежащее качество антибактериальных препаратов при лечении любой инфекции, в т. ч. *H. pylori*, в научной дискуссии не нуждается. Большую настороженность должна вызывать также низкая фармакодинамическая активность антисекреторного компонента эрадикационных схем, в качестве которого используются различные ИПП, которые должны обеспечивать повышение внутрижелудочного pH > 4 большую часть времени суток. pH 4 – пограничное значение кислотности среды для множества релевантных химических, физиологических и микробиологических процессов. В клинических исследованиях общепринятым суррогатным маркером при сравнительной оценке ингибиторов протонной помпы является «средняя доля (в %) времени удержания внутрижелудочного pH > 4» [21, 22]. Этот же параметр является маркером эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Так, показано, что на фоне применения единственного антибиотика амоксициллина по 750 мг 2 раза в сутки и омепразола по 20 мг 2 раза в сутки успешная эрадикация ассоциировалась с наличием периодов повышения внутрижелудочного pH > 4 продолжительностью более 84,2% суточного времени, а также с наличием более 156-минутных периодов с pH > 6. Также установлено, что при тройной терапии эрадикация достигается, если средняя доля времени

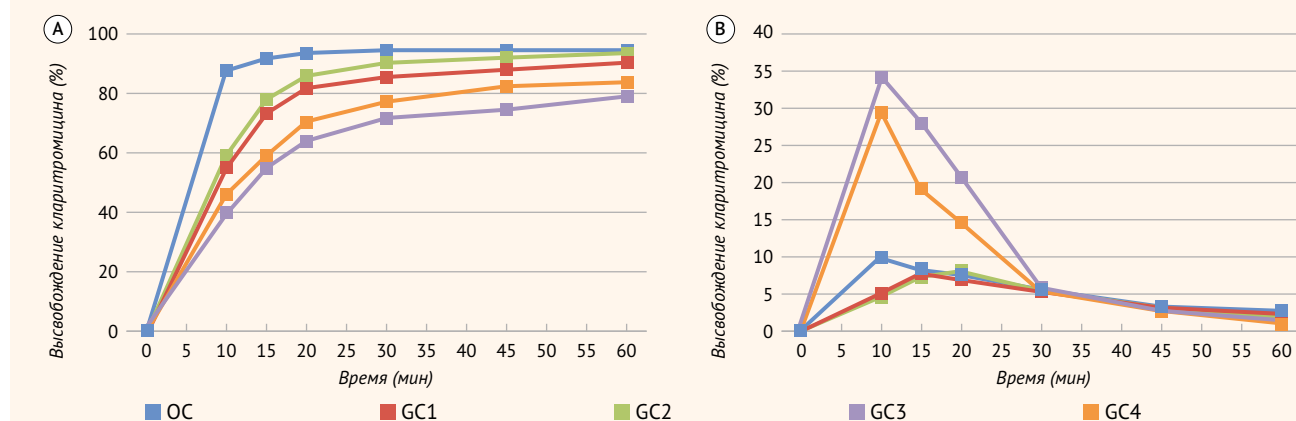
с внутрижелудочным pH < 4 составляет менее 10% за сутки [22]. При снижении pH < 4 муцин претерпевает золь-гель-переход, превращаясь из вязкоупругого раствора в гель за счет образования гидрофобных перекрестных связей между макромолекулами муцина [23, 24]. pH 4 – самое низкое значение pH, при котором при отсутствии мочевины выживает *H. pylori*, а его подвижность утрачивается в течение 2 мин [7, 25, 26].

Известно, что ИПП – кислотонеустойчивые соединения в средах, близких по pH внутрижелудочной среде, где они могут образовывать как активные метаболиты (циклические сульфенамиды и сульфеновая кислота), так и прочие соединения – димеры, сульфиты и т. д., не обладающие фармакодинамическими эффектами ИПП. Для образования активных метаболитов, что требует последовательного протонирования в начале пиридинового, а затем бензимидазольного колец, оптимальным является постепенное снижение pH от среднекислых к сильнокислым значениям, что в просвете желудка маловероятно. Даже если в желудке образуются активные метаболиты, их свойством является быстрое образование дисульфидных мостиков с остатками цистеина белков, ими обладающих, и такое связывание исключает продвижение по ЖКТ активированных ИПП и, соответственно, их абсорбцию [27–29]. Поэтому для обеспечения всасывания ИПП их лекарственные формы защищают кишечнорастворимыми полимерными оболочками. Ранее в исследованиях было показано сомнительное качество кишечнорастворимых оболочек ряда воспроизведенных (дженериков) ИПП, не защищающих препараты от воздействия фармакологической кислотосупрессии (повышения среднесуточных значений внутрижелудочного pH ≥ 4 при курсовом использовании ИПП, что обеспечивает выполнение правила Бэлла), а также от действия патологического дуоденогастрального рефлюкса, характеризующегося высокоамплитудными колебаниями внутрижелудочного pH, на высоте которых (при pH ≥ 7) кислотонеустойчивые ИПП могут высвободиться из оболочек с последующей деградацией при падении pH до сильнокислых значений [30–33].

Применение скомпрометированных по качеству кишечнорастворимых оболочек ИПП совместно с кларитромицином может быть неадекватным с точки зрения возможности развития антибактериального эффекта последнего, т. к. он является кислотонеустойчивым препаратом, образующим в кислой среде декладинозил кларитромицина и кларитромицина 9,12-гемикеталь [34]. Поэтому достижение значимых концентраций кларитромицина в просвете желудка и высокий уровень абсорбции требуют не только декларируемой, но и надежной фармакологической кислотосупрессии, которая может быть достигнута только через несколько дней применения ИПП в двойных суточных дозах [21, 35]. Нами продемонстрирована кинетика растворения кларитромицина в средах, соответствующих по значениям pH в желудке, при адекватной фармакологической кислотосупрессии (pH 4,0) и при отсутствующем фармакодинамическом эффекте ИПП (pH 1,2) (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Усредненные профили кинетики растворения оригинального кларитромицина Кладид®, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 500 мг (OC) и четырех воспроизведенных препаратов кларитромицина (дженериков), таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 500 мг (GC1, GC2, GC3, GC4) при pH 4,0 \pm 0,05 (A) и pH 1,2 \pm 0,05 (B) [34]

● **Figure 2.** Averaged dissolution kinetic profiles of the original clarithromycin drug Klacid® 500 mg, film-coated tablets (OC) and four generic clarithromycin drug(s) 500 mg, film-coated tablets (GC1, GC2, GC3, GC4) at pH 4,0 \pm 0.05 (A) and pH 1.2 \pm 0.05 (B) [34]



При растворении таблеток в среде с pH 4,00 \pm 0,05 кларитромицин высвобождался из оригинального препарата и дженериков (GC1, GC2, GC3, GC4) с разной скоростью (рис. 2A). Максимальное высвобождение кларитромицина было зафиксировано через 60 мин. В условиях эксперимента профили растворения дженериков (GC1, GC2, GC3, GC4) не были эквивалентны профилю оригинального препарата. Фактор схожести для пар оригинал-GC1, оригинал-GC2, оригинал-GC3, оригинал-GC4 составлял 41,3; 44,8; 26,6 и 30,2 соответственно (референтный интервал 50–100). Этот эксперимент демонстрирует существенные различия кинетики высвобождения кларитромицина из таблеток в среде растворения, имитирующей желудочную среду, при адекватной (pH 4,00 \pm 0,05) кислотосупрессии с помощью ИПП.

При растворении таблеток в среде с pH 1,20 \pm 0,05 кларитромицин высвобождается из оригинального препарата, и дженериков (GC1, GC2, GC3, GC4) с разной скоростью (рис. 2B). Максимальное высвобождение кларитромицина регистрировали через 10–20 мин. Затем количество кларитромицина быстро уменьшилось. Очевидно, это было связано с его деградацией в кислой среде. В этом эксперименте показано резкое снижение количества кларитромицина, высвобождаемого при pH 1,20 \pm 0,05, что имитирует содержимое желудка при отсутствии или неадекватной кислотосупрессии, по сравнению с измеренным количеством этого макролида при pH 4,00 \pm 0,05, моделирующим желудочный сок при адекватной кислотосупрессии. Таким образом, быстрая деградация действующего вещества из таблеток кларитромицина в связи с неадекватной кислотосупрессией при использовании ИПП ненадлежащего качества будет негативно влиять на эффективность антихеликобактерной активности.

Критически низкие концентрации кларитромицина в среде растворения, моделирующей среду желудка при применении некачественных ИПП, обусловлены образованием в кислой среде неактивных соединений кларитромицина [34]. Наши данные свидетельствуют, что

в случае доказанной неэффективности тройной терапии причиной таковой может быть не резистентность *H. pylori*, а применение скомпрометированного по качеству кишечнорастворимой оболочки ИПП. При этом в условиях адекватного подавления кислотопродукции оригинальный препарат Кладид® демонстрирует более высокие концентрации в среде растворения, что, соответственно, должно обеспечивать таковые и в системном кровотоке, и в тканях [31, 33]. Наши данные косвенно подтверждаются исследованиями, в которых продемонстрировано повышение концентраций в крови, тканях и слизи желудка кларитромицина и 14-(R)-гидроксикларитромицина на фоне приема омепразола [1].

Учитывая отсутствие исчерпывающего перечня генетических и протеомных детектируемых признаков резистентности штаммов *H. pylori*, низкую обеспеченность оборудованием по определению чувствительности хеликобактера медицинских организаций, четких рекомендаций по определению уровней устойчивости резистентных штаммов, возможную гетерорезистентность возбудителя (присутствие резистентных и чувствительных *H. pylori* на разных участках слизистой оболочки желудка, а иногда и в пределах одного биоптата), недостаточную чувствительность и специфичность фенотипических методов диагностики инфекции, а также отсутствие дискуссии как таковой относительно резистентности *H. pylori* к другим антибиотикам, в т. ч. демонстрирующим более высокую резистентность на территории РФ, избегать применения тройной терапии инфекции *H. pylori* нерационально, особенно на фоне имеющихся сведений о высоком уровне его чувствительности к кларитромицину [3, 5, 36]. При этом следует учитывать, что оригинальный препарат кларитромицина Кладид® демонстрирует фармацевтические преимущества перед зарегистрированными в стране воспроизведенными препаратами.

Некоторые дженерики ингибиторов протонной помпы не способны обеспечить адекватное кислотоподавление для реализации полного противомикробного потенциала

кларитромицина. Таким образом, эффективность эрадикационной терапии может быть снижена, что, в свою очередь, способно привести к ложным выводам о резистентности хеликобактера к кларитромицину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент рутинное определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам методами, указанными в международных рекомендациях, невозможно, поэтому при выборе схемы эрадикации следует использовать эмпирический подход.

По-прежнему стандартная тройная схема является первой линией эрадикационной терапии, т. к. уровень резистентности к кларитромицину в России не превышает пороговое значение в 15%.

Эффективные способы максимизировать результативность эрадикационной терапии:

- использование 14-дневных курсов терапии;
- усиление стандартной тройной терапии препаратами висмута;
- использование оригинальных препаратов.

По данным исследований, использование дженериков в схемах эрадикации может существенно снизить ее эффективность, подвергая пациента дополнительным рискам, провоцировать рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, усложняя терапию для будущих поколений пациентов.

В отличие от дженерических препаратов, оригинальный препарат кларитромицина Кладид® обеспечивает стабильное высвобождение действующего вещества, что способствует обеспечению эффективности эрадикации хеликобактерной инфекции.



Поступила / Received 15.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2023

Принята в печать / Accepted 04.04.2023

Список литературы / References

1. Gustavson L.E., Kaiser J.F., Edmonds A.L., Locke C.S., DeBartolo M.L., Schneck D.W. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2078–2083. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2078>.
2. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Macrolides, ketolides, and glycolylcyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):997–1026. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.013>.
3. Marques A.T., Vitor J.M.B., Santos A., Oleastro M., Vale F.F. Trends in *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin: from phenotypic to genomic approaches. *Microb Genom.* 2020;6(3):e000344. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000344>.
4. Colquhoun A., Arnold M., Ferlay J., Goodman K.J., Forman D., Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut.* 2015;64(12):1881–1888. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-30891>.
5. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив.* 2020;(11):24–30. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>.
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;(11):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
7. Sachs G., Scott D.R., Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(6):540–546. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0226-4>.
8. Huang J.Y., Goers Sweeney E., Guillemin K., Amieva M.R. Multiple Acid Sensors Control *Helicobacter pylori* Colonization of the Stomach. *PLoS Pathog.* 2017;13(1):e1006118. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006118>.
9. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1–241. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715068>.
10. Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374–1384. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.022111>.
11. Cha B., Bang B.W., Shin J.B., Ko E.J., Ko W., Kwon K.S. et al. Bismuth containing quadruple therapy versus tailored therapy as first-line treatments for *Helicobacter pylori* infection in a high clarithromycin resistance area. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(9):1017–1022. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1948606>.
12. Vianna J.S., Ramis I.B., Ramos D.F., Von Groll A., Silva P.E. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arg Gastroenterol.* 2016;53(4):215–223. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000400002>.
13. Luo X.F., Jiao J.H., Zhang W.Y., Pu H.M., Qu B.J., Yang B.Y. et al. Establishment of a nested-ASP-PCR method to determine the clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5822–5830. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5822>.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T. et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. 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>.
15. 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;(1):55–70. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/218>.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.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;(1):55–70. (In Russ.) <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/218>.
16. Плавник Р.Г. 13C-уреазный дыхательный тест на *Helicobacter pylori* (клинические и организационные аспекты). М.: Медпрактика-М; 2017. 36 с. Режим доступа: <https://isocarb.ru/static/manual-3f6122c4d23937a13a668761687f6354.pdf>.
Plavnik R.G. *13C-urease respiratory test for Helicobacter pylori (clinical and organizational aspects)*. Moscow: Medpraktika-M; 2017. 36 p. (In Russ.) Available at: <https://isocarb.ru/static/manual-3f6122c4d23937a13a668761687f6354.pdf>.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Айвазова Р.А., Рапопорт С.И., Гречушников В.Б., Афонин Б.В., Сакович Л.В. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекции *Helicobacter pylori*. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013;(1):57–64. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2013/1/57>.
Mayev I.V., Samsonov A.A., Ayvazova R.A., Rapoport S.I., Grechushnikov V.B., Afonin B.V., Sakovich L.V. Respiratory tests in diagnostics of *Helicobacter pylori* infection. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2013;(1):57–64. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2013/1/57>.
18. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипергаммония у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? *Архив внутренней медицины.* 2018;(3):186–193. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193>.
Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? *Russian Archive of Internal Medicine.* 2018;(3):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193>.
19. Бинги В.Н., Степанов Е.В., Чучалин А.Г., Мильяев В.А., Москаленко К.Л., Шулагин Ю.А., Янгужарова Л.Р. Высокочувствительный анализ NO, NH₃ и CH₄ в выдыхаемом воздухе с помощью перестраиваемых диодных лазеров. *Труды института общей физики им. А.М. Прохорова.* 2005;61:189–210.
Bingi V.N., Stepanov E.V., Chuchalin A.G., Milyaev V.A., Moskalenko K.L., Shulagin Yu.A., Yanguzarova L.R. Highly sensitive analysis of NO, NH₃ and CH₄ in exhaled air using tunable diode lasers. *Trudy Instituta Obshchey Fiziki im. A.M. Prokhorova.* 2005;61:189–210. (In Russ.)
20. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Дроздов В.Н., Лазарева Н.Б., Кургузова Д.О., Журавлева М.В. и др. Организационные риски современной антихеликобактерной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(6):29–36. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-29-36>.
Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Drozdov V.N., Lazareva N.B., Kurguzova D.O., Zhuravleva M.V. et al. The organizational risks of modern anti-helicobacter pylori therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(6):29–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-166-6-29-36>.

21. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U., Klotz U., Meineke I., Seufferlein T., Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):19–31. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0576-5>.
22. Sugimoto M., Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.* 2014;20(21):6400–6311. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6400>.
23. Celli J.P., Turner B.S., Afdhal N.H., Ewoldt R.H., McKinley G.H., Bansil R., Erramilli S. Rheology of gastric mucin exhibits a pH-dependent sol-gel transition. *Biomacromolecules.* 2007;8(5):1580–1586. <https://doi.org/10.1021/bm0609691>.
24. Cao X., Bansil R., Bhaskar K.R., Turner B.S., LaMont J.T., Niu N., Afdhal N.H. pH-dependent conformational change of gastric mucin leads to sol-gel transition. *Biophys J.* 1999;76(3):1250–1258. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77288-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77288-7).
25. McGowan C.C., Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* and gastric acid: biological and therapeutic implications. *Gastroenterology.* 1996;110(3):926–938. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608904>.
26. Schreiber S., Bücker R., Groll C., Azevedo-Vethacke M., Garten D., Scheid P. et al. Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infect Immun.* 2005;73(3):1584–1589. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.3.1584-1589.2005>.
27. Roche V.F. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ.* 2006;70(5):101. <https://doi.org/10.5688/aj7005101>.
28. Gupta H.P., Saini K., Dhingra P., Pandey R. Study of Acid Catalyzed Reactions of Proton Pump Inhibitors at D.M.E. *Port Electrochim Acta.* 2008;26(5):433–448.
29. Seshadri R.K., Raghavaraju T.V., Chakravarthy I.E. A Single Gradient Stability-Indicating Reversed-Phase LC Method for the Estimation of Impurities in Omeprazole and Domperidone Capsules. *Sci Pharm.* 2013;81(2):437–458. <https://doi.org/10.3797/scipharma.1209-12>.
30. Bell N.J., Burget D., Howden C.W., Wilkinson J., Hunt R.H. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992;51:59–67. <https://doi.org/10.1159/000200917>.
31. Сереброва С.Ю., Прокофьев А.Б., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Смолячук Е.А., Карева Е.Н. и др. Дискуссионные проблемы оценки качества воспроизведенных препаратов эзомепразола. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;(1):3–7. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-1-3-7>.
32. Serebrova S.Yu., Prokofiev A.B., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Smolyarchuk E.A., Kareva E.N. et al. Controversial problems of assessing the quality of generic esomeprazole preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2019;(1):3–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-1-3-7>.
33. El-Sayed A., Boraie N.A., Ismail F.A., El-Khordagui L.K., Khalil S.A. Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands marketed in Egypt. *East Mediterr Health J.* 2007;13(6):1427–1437. <https://doi.org/10.26719/2007.13.6.1427>.
34. Serebrova S., Kurguzova D., Krasnykh L., Vasilenko G., Drozdov V., Lazareva N. et al. Potential factors of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Drug Metab Pers Ther.* 2022;37(4):383–391. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0193>.
35. Manani R.O., Abuga K.O., Chepkwony H.K. Pharmaceutical Equivalence of Clarithromycin Oral Dosage Forms Marketed in Nairobi County, Kenya. *Sci Pharm.* 2017;85(2):20. <https://doi.org/10.3390/scipharma85020020>.
36. Geus W.P., Mathôt R.A., Mulder P.G., Lamers C.B. Pharmacodynamics and kinetics of omeprazole MUPS 20 mg and pantoprazole 40 mg during repeated oral administration in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(8):1057–1064. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00806.x>.
37. Kocsmár É., Kocsmár I., Buzás G.M., Szirtes I., Wacha J., Takáts A. et al. *Helicobacter pylori* heteroresistance to clarithromycin in adults – New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter.* 2020;25(1):e12670. <https://doi.org/10.1111/hel.12670>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев

Концепция и дизайн исследования – С.Ю. Сереброва, Е.Н. Карева

Написание текста – С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова, Н.Н. Еременко

Сбор и обработка материала – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, Д.О. Кургузова, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко

Обзор литературы – И.А. Мазеркина, Е.Ю. Демченкова

Перевод на английский язык – Д.О. Кургузова

Анализ материала – Е.Н. Карева

Статистическая обработка – Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко

Редактирование – Е.Н. Карева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, Е.Н. Карева, А.Б. Прокофьев

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev

Study concept and design – Svetlana Yu. Serebrova, Elena N. Kareva

Text development – Svetlana Yu. Serebrova, Daria O. Kurguzova, Natalia N. Eremenko

Collection and processing of material – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova, Daria O. Kurguzova, Ludmila M. Krasnykh, Galina F. Vasilenko

Literature review – Irina A. Mazerkina, Elena Yu. Demchenkova

Translation into English – Daria O. Kurguzova

Material analysis – Elena N. Kareva

Statistical processing – Ludmila M. Krasnykh, Galina F. Vasilenko

Editing – Elena N. Kareva

Approval of the final version of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Elena N. Kareva, Alexey B. Prokofiev

Информация об авторах:

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Кургузова Дарья Олеговна, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1759-5592>; d.kurguzova@mail.ru

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>; demchenkova@expmed.ru

Еременко Наталья Николаевна, к.м.н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Мазеркина Ирина Анатольевна, к.м.н., ведущий аналитик Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>; mazerkina@expmed.ru

Красных Людмила Михайловна, к.б.н., сотрудник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>; krasnyh@expmed.ru

Василенко Галина Федоровна, к.м.н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., начальник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; prokofiev@expmed.ru

Information about the authors:

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>; svetaserebrova@mail.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Bldg. 7, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Daria O. Kurguzova, Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1759-5592>; d.kurguzova@mail.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>; demchenkova@expmed.ru

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Expert of the Department No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Centre for Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Office of Drug Safety Expertise, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>; mazerkina@expmed.ru

Ludmila M. Krasnykh, Cand. Sci. (Biol.), Member of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>; krasnyh@expmed.ru

Galina F. Vasilenko, Cand. Sci. (Med.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7940-1664>; vaselek1945@list.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>; prokofiev@expmed.ru

Гастрит и диспепсия: дифференциация как краеугольный камень фармакотерапии

Д.С. Бордин^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, d.bordin@mknc.ru

М.А. Ливзан⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Ю.А. Кучерявый⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

С.И. Мозговой⁴, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, ogmapath@mail.ru

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

⁴ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

⁵ АО «Ильинская больница»; 143421, Россия, г. о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2 к. 2

Резюме

Хронический гастрит – воспалительный процесс разной этиологии без ярко выраженной клинической картины. Наиболее значимым этиологическим фактором гастрита на сегодняшний день можно считать инфекцию *H. pylori*. Частым клиническим проявлением может быть синдром диспепсии, который обусловлен нарушениями моторики. Симптоматика может существенно влиять на качество жизни пациента, что требует быстрой и эффективной фармакотерапии. В данной работе обсуждается алгоритм действий практикующего врача в случае пациента с необследованной диспепсией. Следует помнить о негативном влиянии ИПП на точность результатов диагностических тестов на *H. pylori*. В связи с этим предлагается на этапе диагностического поиска использовать эмпирическую терапию прокинетики. Среди доступных на российском рынке прокинетиков выгодно отличается итоприда гидрохлорид благодаря высокому профилю безопасности и доказанной эффективности. Современная доказательная база показывает возможность использования прокинетики Ганатон® (итоприда гидрохлорид) в качестве эмпирической терапии диспепсии неуточненной этиологии, в т. ч. и пациентам с предварительным диагнозом «гастрит». Благодаря двойному механизму действия итоприда гидрохлорид облегчает симптомы диспепсии за счет улучшения эвакуации пищи из желудка и может быть применен на длительный период. Ряд исследований показали преимущество итоприда при лечении функциональной диспепсии по сравнению с другими прокинетики, в т. ч. метоклопрамидом и домперидоном. Таким образом, назначение прокинетики Ганатон® (итоприда гидрохлорид) в качестве эмпирической терапии диспепсии неуточненной этиологии, включая пациентов с предварительным диагнозом «гастрит», является патогенетически обоснованным решением, направленным на улучшение состояния пациента в краткие сроки до установки окончательного клинического диагноза.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, прокинетики, итоприда гидрохлорид, эвакуация содержимого желудка, метоклопрамид, домперидон, функциональная диспепсия

Для цитирования: Бордин Д.С., Ливзан М.А., Кучерявый Ю.А., Мозговой С.И. Гастрит и диспепсия: дифференциация как краеугольный камень фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2023;17(8):77–86. <https://doi.org/10.21518/ms2023-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastritis and dyspepsia: differentiation as the cornerstone of pharmacotherapy

Dmitry S. Bordin^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>, d.bordin@mknc.ru

Maria A. Livzan⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Yury A. Kucheryavy⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, proped@mail.ru

Sergei I. Mozgovoi⁴, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, ogmapath@mail.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

⁴ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

⁵ Ilyinskaya Hospital JSC; 2, Bldg. 2, Urban District Krasnogorsk, Village Glukhovo, Rublevskoe Predmest'e St., 143421, Russia

Abstract

Chronic gastritis is a complex, polyetiological pathology with no clear clinical presentation. The most significant etiological factor of gastritis to date is *H. pylori* infection. A common clinical manifestation is the dyspepsia syndrome, which is caused by impaired motility. Symptoms can significantly affect a patient's quality of life, necessitating rapid and effective pharmacother-

apy. This paper discusses the algorithm of the physician actions in the case of a patient with uninvestigated dyspepsia. PPI has significant negative impact on the accuracy of *H. pylori* diagnostic test results. In this regard, it is proposed to use empirical therapy with prokinetics before diagnostic test would be performed. Among the prokinetics available on the Russian market, itopride hydrochloride stands out due to its high safety profile and proven efficacy. Current evidence supports the use of the prokinetic Ganaton® (itopride hydrochloride) as empirical therapy for dyspepsia of undetermined etiology, including patients with a preliminary diagnosis of gastritis. Due to its dual mechanism of action, itopride hydrochloride alleviates dyspeptic symptoms by improving gastric evacuation and can be used for an extended period. Several studies have shown the superiority of itopride in treating functional dyspepsia compared to other prokinetics, including metoclopramide and domperidone. Thus, prescribing the prokinetic Ganaton® (itopride hydrochloride) as empirical therapy for dyspepsia of undetermined etiology, including patients with a preliminary diagnosis of gastritis, is a pathogenetically justified approach aimed at improving the patient's condition in the short term before establishing a final clinical diagnosis.

Keywords: chronic gastritis, *H. pylori*, prokinetics, itopride hydrochloride, evacuation of stomach contents, metoclopramide, domperidone, functional dyspepsia

For citation: Bordin D.S., Livzan M.A., Kucheryavyy Y.A., Mozgovoi S.V. Gastritis and dyspepsia: differentiation as the cornerstone of pharmacotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диспепсии – один из распространенных синдромов в первичном звене здравоохранения. Установить вариант диспепсии, купировать симптомы без потери диагностической ценности лабораторных и инструментальных тестов при проведении минимально достаточного объема обследования – ключевая задача, которая стоит перед клиницистом.

В круг симптомов, объединяемых в синдром диспепсии, входят боль, жжение, тяжесть в эпигастрии после еды, раннее насыщение, а также тошнота. Объединение этих симптомов в единый синдром связано с ведущим фактором их возникновения – нарушением аккомодации желудка и моторной активности верхних отделов пищеварительного тракта. Так, у 80% пациентов с диспепсией отмечено замедленное опорожнение желудка, которое может являться результатом антральной или фундальной гипомоторики, некоординированной антропилородуоденальной активности [1]. Наличие синдрома диспепсии

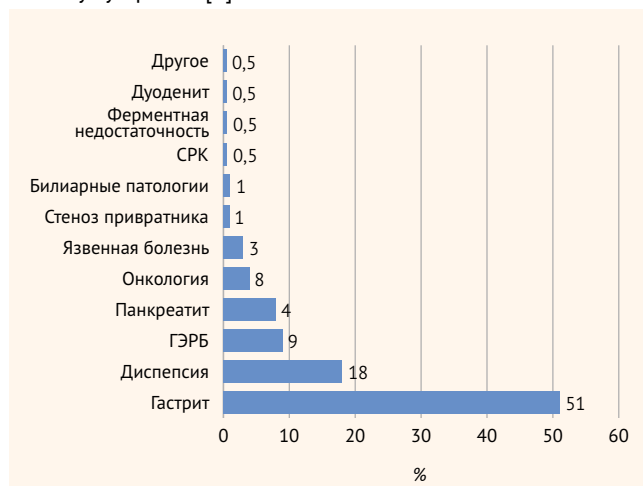
свидетельствует о вероятной патологии желудка, его органическом или функциональном заболевании. По данным опроса 205 врачей-терапевтов из 33 городов России, осуществляющих амбулаторную практику, каждый второй пациент с жалобами на гастроэнтерологические симптомы испытывает проявления замедленной моторики желудка (тошноту, раннее насыщение, тяжесть в эпигастриальной области, боль в эпигастрии), причем врачи в большинстве случаев склонны ставить такому пациенту первичный диагноз «гастрит» (рис. 1, 2) [2].

Хронический гастрит (ХГ) – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии (КМ), атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [3]. Как следует из дефиниции, ХГ создает условия для прогрессирования изменений СОЖ от воспаления к эпителиальной дисплазии и раку. В настоящее время диагностическая стратегия нацелена не просто на фиксацию наличия воспаления

● **Рисунок 1.** Диагнозы, предложенные для пациента

с симптомами замедленной моторики [2]

● **Figure 1.** Diagnoses suggested for a patient with retarded motility symptoms [2]



● **Рисунок 2.** Диагнозы, предложенные для пациента с боле-

вым синдромом и с симптомами замедленной моторики

● **Figure 2.** Diagnoses suggested for a patient with pain syndrome and retarded motility symptoms



СОЖ, но и на стратификацию риска развития рака желудка (РЖ) у конкретного пациента. Именно стадия гастрита определяет необходимость, объем и кратность динамического наблюдения больного.

Таким образом, возникновение синдрома диспепсии свидетельствует о нарушении функции, а верификация гастрита – о структурных изменениях слизистой оболочки желудка.

Среди наиболее распространенных причин гастрита можно выделить инфекцию *H. pylori*, аутоиммунный процесс, дуодено-гастральный рефлюкс, гастропатию, вызванную химическими веществами, в первую очередь лекарственными препаратами (НПВС, гормональные препараты, цитостатики и др.). На сегодняшний день ведущей причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*. Именно инфекция *H. pylori* – первое, что следует исключить у первичного пациента с синдромом диспепсии (необследованная диспепсия).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI*

Инфекция *H. pylori* – наиболее частая причина хронического воспаления слизистой желудка во всем мире. Бактерионосителями является примерно половина мировой популяции. Распространенность *H. pylori* существенно варьирует в зависимости от географического положения: инфицировано от 8% населения в Северной Америке, до 71% – в Сибири. Недавно опубликованное исследование с применением ^{13}C -уреазного дыхательного теста показало, что распространенность этой инфекции в России в 2017 г. составила 41,8%, в 2019 г. – 36,4% [4]. Хронический хеликобактерный гастрит представляет собой многоэтапное прогрессирующее хроническое воспаление слизистой оболочки желудка. Как правило, процесс, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией, начинается

в детстве с «поверхностного» мононуклеарного воспаления, морфологическим субстратом которого является наличие мононуклеарного воспалительного инфильтрата в собственной пластинке. Признак активности воспаления определяется наличием инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами [5, 6]. Гастрит прогрессирует ступенчато, в течение многих лет и даже десятилетий, до атрофического гастрита, для которого характерна утрата специализированных (желудочных) желез в антральном отделе и теле желудка либо и в первом, и во втором [7]. Как правило, во всех популяциях распространенность как неатрофического, так и атрофического гастрита имеет тенденцию к увеличению с возрастом (рис. 3).

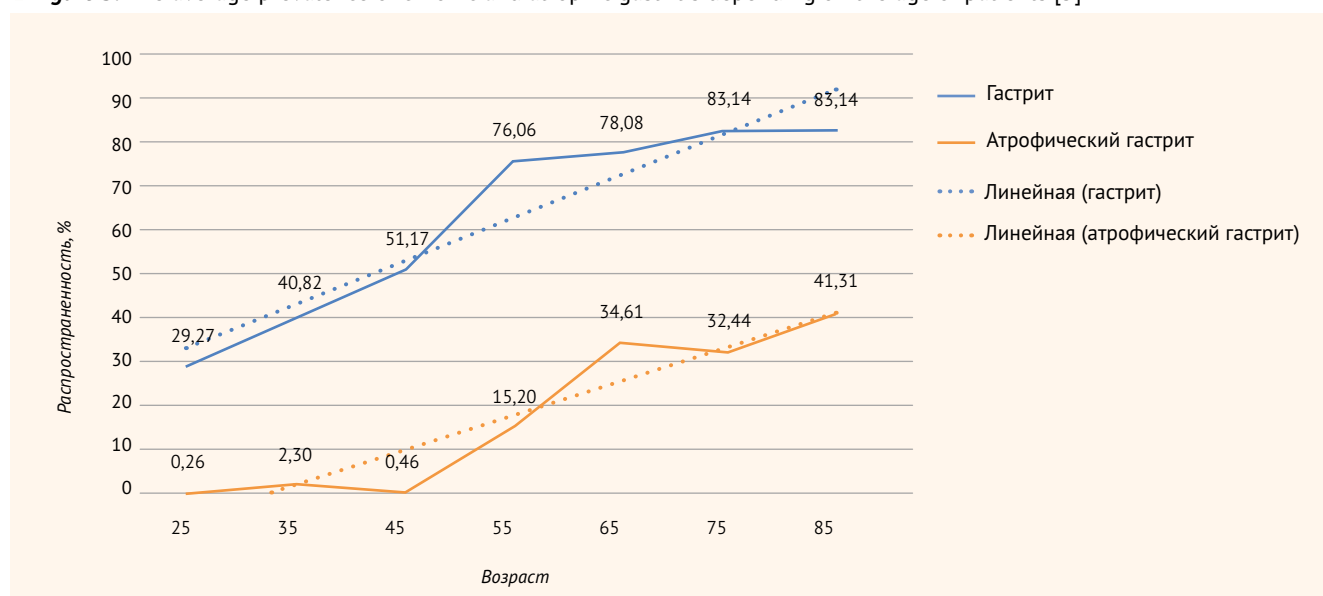
Обращает на себя внимание резкий рост распространенности атрофического гастрита в промежутке между 45 и 55 годами (более чем в 30 раз). С учетом распространенности гастрита можно предположить, что всплеск атрофии в этом возрастном промежутке связан с прогрессированием хронического гастрита в более молодом возрасте.

По статистике, хронический гастрит развивается у всех инфицированных *H. pylori*, а более серьезные заболевания желудка – у 10–15% зараженных.

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *H. PYLORI*: ФОРМЫ И ПРОГНОЗЫ

Спектр морфологических изменений СОЖ на пути к формированию рака желудка (РЖ), известный также как «каскад *P. Correa*», по имени автора, впервые их описавшего, начинается с формирования хронического неатрофического гастрита в результате воздействия того или иного этиологического фактора. В последующем, в течение в среднем 20–25 лет, происходит медленное прогрессирование (со скоростью 0,6–3,3% в год) воспалительных изменений до атрофии с появлением специализированного

● **Рисунок 3.** Средняя распространенность хронического и атрофического гастрита в зависимости от возраста пациентов [5]
● **Figure 3.** The average prevalence of chronic and atrophic gastritis depending on the age of patients [5]



эпителия кишечного типа, а затем и интраэпителиальной неоплазии (дисплазии). Завершающим этапом каскада является формирование РЖ (рис. 4).

Медленное распространение хеликобактерного гастрита от антрального типа к формам, поражающим тело и дно желудка (мультифокальный атрофический гастрит и атрофический пангастрит), как правило, довольно частая тенденция. Пилорокардиальное распространение хронического гастрита связано с выраженными изменениями морфологии и функции слизистой оболочки желудка. Они сопряжены с нарушением функции желудка, в частности нарушением секреции соляной кислоты и внутреннего фактора из кислотопродуцирующих желез при атрофии тела желудка, а также нарушением синтеза и секреции гастрина-17 антральными G-клетками при антральной атрофии [8–12].

Тяжелый атрофический гастрит, ограниченный только антральным отделом желудка, встречается довольно редко. Выраженная атрофия, которая возникает только в теле желудка или распространяется на антральный отдел, а также на тело и дно, приводит к постоянной гипо- и ахлоргидрии. Впоследствии из-за низкой внутрижелудочной кислотности инфекция *H. pylori* может спонтанно исчезнуть, в т. ч. и у пациентов с выраженной атрофией [13].

При прогрессировании хронического неатрофического гастрита в атрофические фенотипы могут запускаться

многочисленные патогенетические процессы, вплоть до канцерогенных. В конечном счете каскад Correa может завершиться развитием рака желудка [14–16] (рис. 5).

Напомним, каскад Correa, представленный на модели монгольской песчанки, воспроизводит парадигму канцерогенеза в желудке: хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия/интраэпителиальная метаплазия, инвазивная аденокарцинома [3].

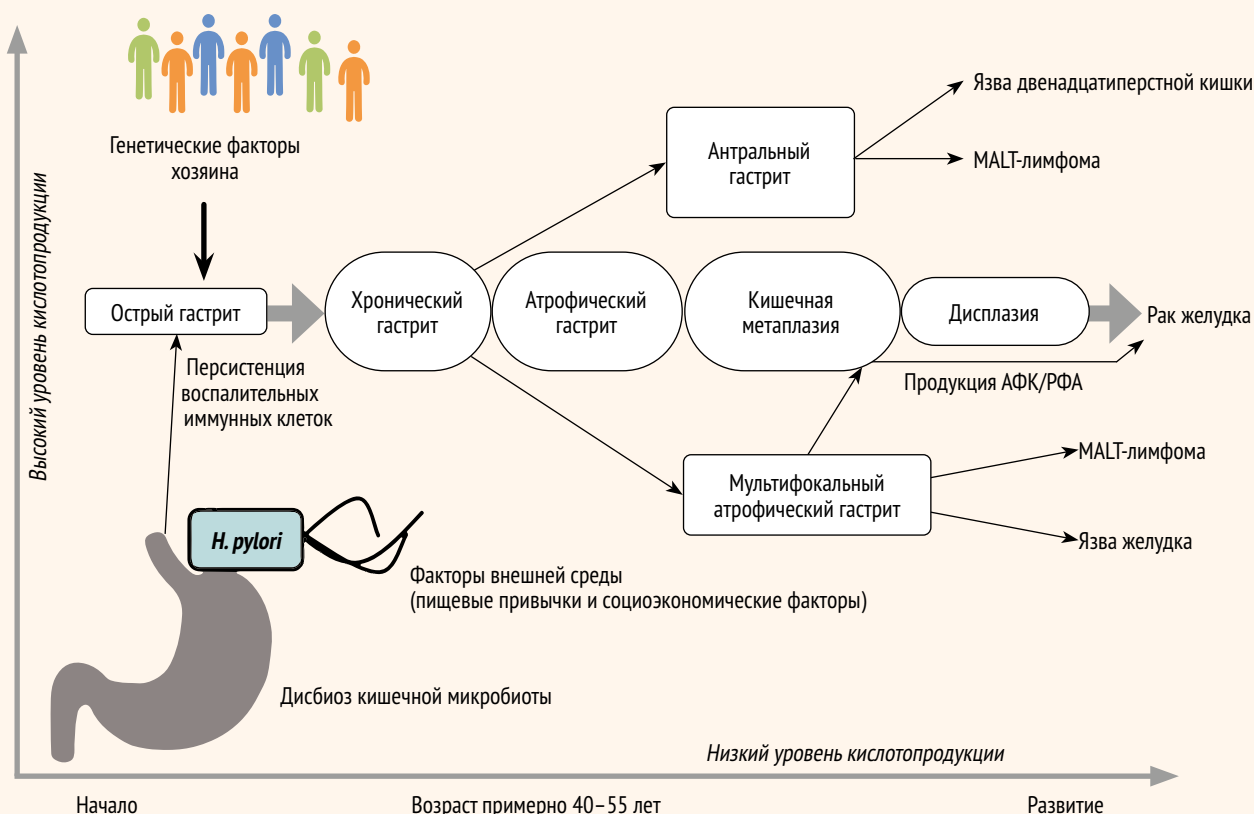
Длительное течение хронического гастрита приводит к развитию выраженных атрофических изменений слизистой оболочки желудка с последующим появлением метаплазии и дисплазии, которые негативно влияют на функциональную активность желудка [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И СВЯЗЬ НАРУШЕННОЙ МОТОРИКИ С ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI*

Клиническая картина хронического гастрита неспецифична: его симптомы могут носить функциональный и субъективный характер либо отсутствовать полностью. При этом достаточно часто пациенты попадают на первичный прием к специалисту с жалобами на синдром диспепсии.

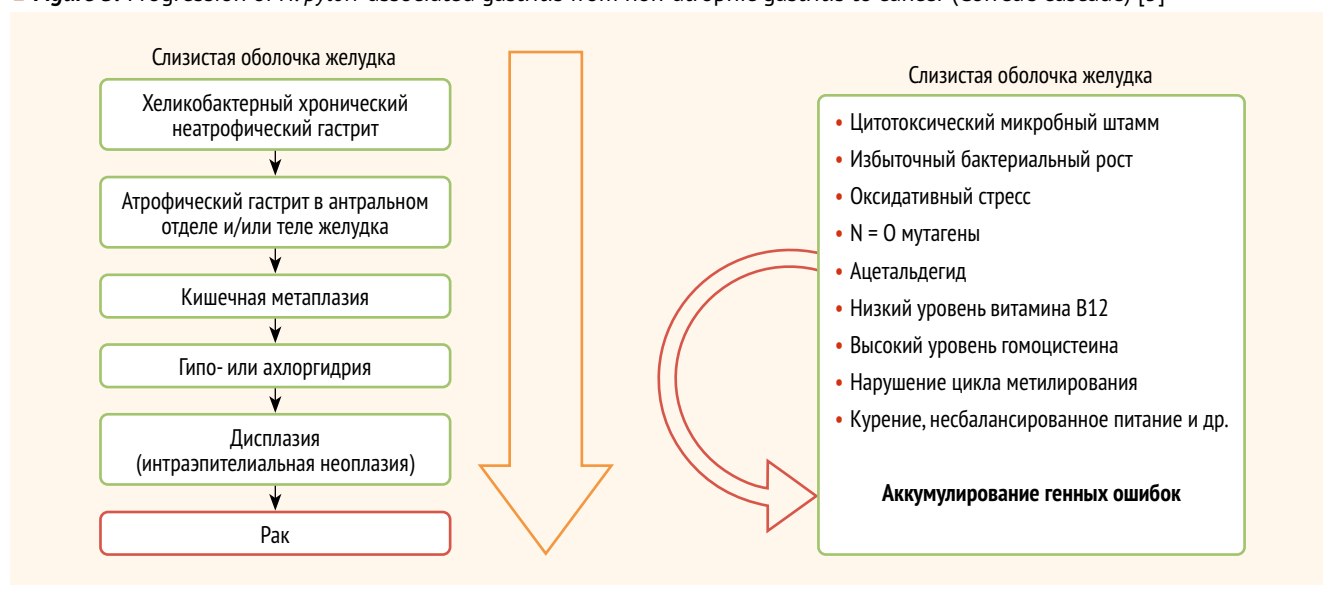
Исследования показали, что почти 50% пациентов с диспепсией инфицированы *H. pylori* [18]. По всей видимости,

● **Рисунок 4.** Схематическое изображение патофизиологии рака желудка
● **Figure 4.** Schematic representation of pathophysiology of gastric cancer



Примечание. АФК – активные формы кислорода, РФА – реактивные формы азота.

- **Рисунок 5.** Прогрессия ассоциированного с *H. pylori* гастрита из неатрофической формы в рак (каскад Correa) [5]
 ● **Figure 5.** Progression of *H. pylori*-associated gastritis from non-atrophic gastritis to cancer (Correa's cascade) [5]



- **Рисунок 6.** ЖКТ-симптомы в зависимости от серологических результатов *H. pylori* [19]
 ● **Figure 6.** Gastrointestinal symptoms according to results of *H. pylori* serological tests [19]



причина диспепсии многофакторна, и к разным ее подтипам могут приводить различные механизмы. У пациентов с *H. pylori*-ассоциированной диспепсией продемонстрировано изменение секреции желудочного сока. Независимо от основного диагноза пациенты этой категории имели более высокий стимулированный выход кислоты по сравнению с контрольной группой. Примерно 50% пациентов с диспепсией имеют нарушение секреции кислоты, сопоставимое с таковым при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [18].

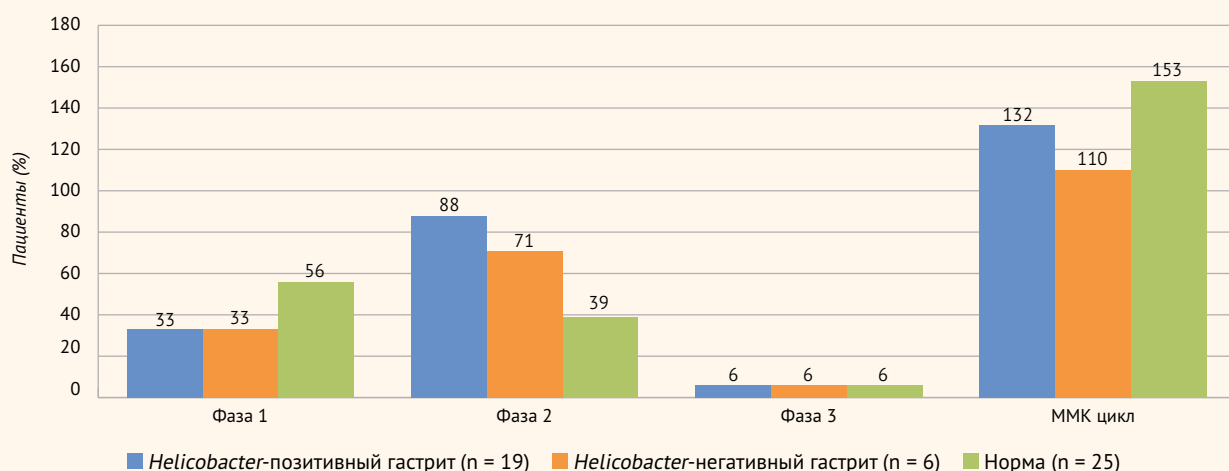
Имеются данные, свидетельствующие, что инфицирование *H. pylori* предшествует возникновению симптомов у пациентов с диспепсией. Так, J. Parsonnet et al. показали, что инфекция *H. pylori* присутствовала до появления симптомов, и у субъектов с сероконверсией вероятность развития диспепсии была в 4 раза выше. У пациентов

с сероконверсией был значительно чаще зафиксирован гастрит и боль в эпигастрии по сравнению с серонегативными пациентами или пациентами, имеющими стойкие серопозитивные результаты (рис. 6) [19].

Более позднее исследование с участием 3 589 пациентов показало, что пациенты с инфекцией *H. pylori* чаще жаловались на изжогу (отношение рисков 1,26), боль в животе (отношение рисков 1,33) и ночную боль (отношение рисков 1,62) по сравнению с пациентами без хеликобактерной инфекции. Лица с антителами IgG к *H. pylori*, но бессимптомные на момент исследования подвергались значительно более высокому риску развития симптомов в период последующего наблюдения (отношение рисков 1,71) [20].

В исследовании N. Ovist et al. было подтверждено нарушение моторной функции у пациентов с диспепсией

● **Рисунок 7.** Продолжительность трех фаз мигрирующего моторного комплекса (ММК) у пациентов с неязвенной диспепсией [21]
 ● **Figure 7.** Duration of three phases of the migrating motor complex (MMC) in patients with non-ulcer dyspepsia [21]



Примечание. Фаза I – фаза покоя. Фаза II – фаза нерегулярных сокращений с частотой от 1 до 3 в минуту или высокочастотных сокращений продолжительностью менее 3 мин. Фаза III – регулярные сокращения частотой 10–12 в минуту не менее 3 мин с типичным мигрирующим характером. Мигрирующий моторный комплекс (фаза I, фаза II, фаза III).

по сравнению со здоровыми пациентами, причем как у *H. pylori*-положительных, так и у *H. pylori*-негативных пациентов [21].

Так, у пациентов с хеликобактерным гастритом длительность фазы покоя (фаза I) была намного короче ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (среднее значение 33 мин по сравнению с 56 мин). Фаза нерегулярных сокращений (фаза II), напротив, была существенно длиннее в группе пациентов с гастритом (среднее значение 88 мин в группе гастрита и 39 мин в группе контроля) (рис. 7) [21].

В группе пациентов с хеликобактерным гастритом после эрадикации инфекции и успешной фармакотерапии заболевания моторно-эвакуаторная функция желудка была нормализована [21]. Такого же результата удалось достичь и в исследовании японских ученых, выяснивших, что у пациентов с задержкой опорожнения желудка эрадикация хеликобактерной инфекции обеспечивает нормализацию транзита и облегчение симптомов моторной дисфункции [22].

Это можно объяснить существованием связи между инфекцией *H. pylori* и моторной дисфункцией. Предположительно, патоген, не проникающий в стенку желудка, выбрасывает ряд токсинов, которые могут воздействовать на нервно-мышечную систему. Однако более вероятно, что замедление моторики обусловлено целым рядом факторов, связанных с развитием хронического гастрита [21].

Результаты отечественного исследования, проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [23], подтвердили, что у 90% пациентов с хроническим атрофическим гастритом наблюдается нарушение эвакуаторной функции желудка:

- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера была зафиксирована у 40% пациентов;
- дуоденогастральный рефлюкс – у 20% пациентов;
- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера в комбинации с дуоденогастральным рефлюксом – у 30% пациентов.

У 40% пациентов с хроническим атрофическим гастритом обнаружено нарушение функции привратника, причем в подавляющем большинстве случаев оно заключалось в зиянии привратника (34 случая по сравнению с 2 случаями у пациентов с хроническим атрофическим гастритом и 27 случаев по сравнению с 6 случаями у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом) [23].

Моторные нарушения были зафиксированы и у 80,6% пациентов с хроническим неатрофическим гастритом:

- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера – у 22,6% пациентов;
- дуоденогастральный рефлюкс – у 32,3% пациентов;
- недостаточность нижнего пищеводного сфинктера в комбинации с дуоденогастральным рефлюксом – у 25,7% пациентов.

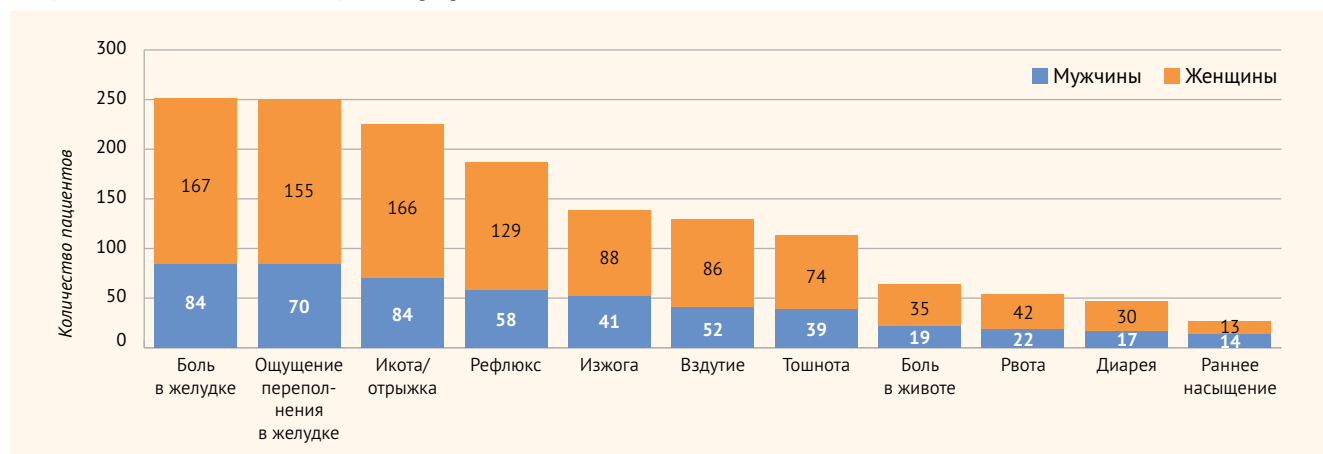
По данным многоцентрового китайского исследования с участием 8 892 пациентов с хроническим гастритом [24], симптомы, ассоциированные с нарушением моторики ЖКТ, в частности ощущение переполнения в желудке, были вторыми по встречаемости. В комбинации с другими симптомами, отражающими моторную дисфункцию, а именно вздутием, тошнотой, рвотой, они преобладают в клинической картине хронического гастрита (рис. 8) [25].

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТА С НЕОБСЛЕДОВАННОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

Первичный пациент с недавно возникшими жалобами на чувство тяжести, эпигастральные боли, тошноту, изжогу, вздутие, чувство переполнения, чувство раннего насыщения, не принимавший препараты, способные вызывать лекарственные поражения желудка, должен быть рассмотрен как пациент с необследованной диспепсией.

Первым шагом следует удостовериться, что синдром диспепсии у такого пациента не вызван приемом лекарственных препаратов, для этого стоит уточнить актуальный лекарственный анамнез пациента.

● **Рисунок 8.** Симптомы хронического гастрита [24]
 ● **Figure 8.** Symptoms of chronic gastritis [24]



Следующим шагом следует рассмотреть поиск инфекции *H. pylori*, однако прием препаратов из группы ИПП, антибиотиков или препаратов висмута может снижать чувствительность диагностических тестов.

Поэтому в случае если пациент принимает ИПП, то их следует отменить, при условии, что клиническая ситуация позволяет это сделать. По истечении 2-недельного интервала следует выполнить диагностический поиск *H. pylori*. Для антибиотиков и препаратов висмута интервал между окончанием приема и диагностикой *H. pylori* должен составлять 4 нед. [26].

Если пациент не принимает препараты этих групп, то его следует направить на выявление инфекции *H. pylori*.

В период до проведения тестирования наиболее рациональным будет назначение прокинетики, в частности итоприда гидрохлорида (Ганатон) 50 мг 3 раза в день.

Итоприда гидрохлорид характеризуется высоким профилем безопасности, возможностью свободного сочетания с другими лекарственными препаратами, а также назначением курсов той длительности, которой требует клиническая ситуация.

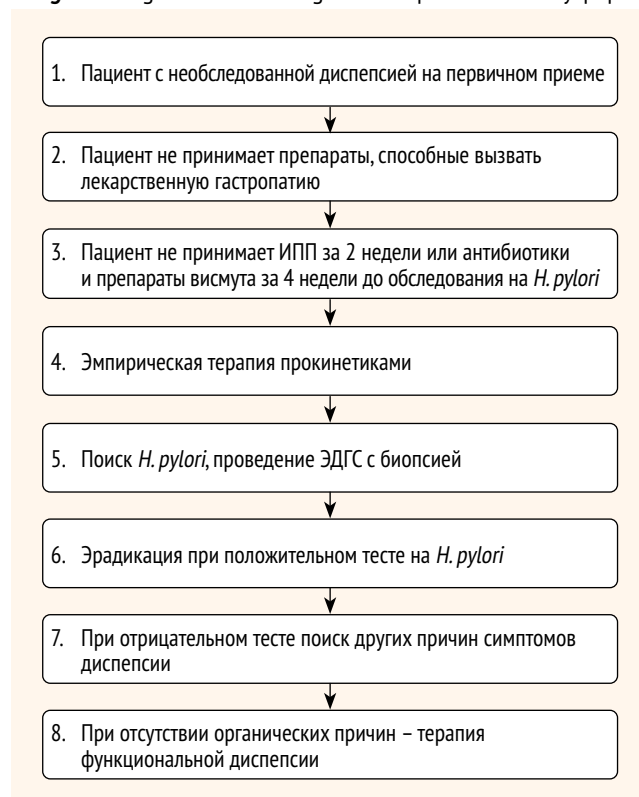
В положениях консенсуса Маастрихт VI подчеркивается, что предпочтительной стратегией диагностики инфекции остается неинвазивное тестирование: проведение уреазного дыхательного теста (^{13}C -УДТ) или детекции моноклонального антигена *H. pylori* в кале как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации. Подчеркивается, что ^{13}C -УДТ широко используется для диагностики инфекции *H. pylori*, а также для контроля эрадикации после лечения [27].

При выявлении инфекции *H. pylori* следует назначить пациенту эрадикационную терапию. В данном случае диагноз «*H. pylori*-ассоциированный гастрит» можно выставить на основании теста на *H. pylori* и без проведения ЭГДС.

Стоит отметить, что при наличии красных флагов (отклонения в лабораторных тестах, стремительная потеря веса, осложненный онкологический анамнез в отношении рака желудка) и условии, что пациенту более 50 лет, следует в обязательном порядке провести ЭГДС с биопсией с целью поиска атрофических изменений.

В случае отрицательного теста на *H. pylori* следует исключить возможные органические причины диспепсии. В случае их наличия назначается лечение основного заболевания в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. В случае отсутствия объективных органических причин симптомов и отрицательного теста на *H. pylori* следует рассматривать диагноз функциональной диспепсии. Терапия функциональной диспепсии зависит от преобладающего синдрома. Как правило, при постпрандиальном дистресс-синдроме (ППДС) развивается постпрандиальное и/или раннее насыщение, а при синдроме эпигастральной боли (СЭБ) проявления ограничиваются выраженным болевым синдромом, который может возникать как до приема

● **Рисунок 9.** Алгоритм ведения пациентов с диспепсией
 ● **Figure 9.** Algorithm for management of patients with dyspepsia



пищи, так и после него. Однако эти два подтипа ФД зачастую перекрещиваются, и тогда выделить определенный у конкретного пациента затруднительно. При ППДС назначаются прокинетики на срок не менее 8 нед. Однако стоит отметить, что не все прокинетики могут быть безопасно назначены на такой срок (метоклопрамид, например, ограничен в длительности терапии 5 днями, а домперидон – 7). При СЭБ решающую роль играет назначение ИПП. Прокинетики также могут быть полезны и при СЭБ.

Напомним, что ФД – комплекс симптомов, которые отмечаются в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес.) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [28].

ИТОПРИДА ГИДРОХЛОРИД – ПРОКИНЕТИК С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Итоприда гидрохлорид, будучи и антагонистом допаминовых рецепторов, и блокатором ацетилхолинэстеразы, выделяется в ряду современных прокинетиков. Благодаря двойному механизму действия он одновременно активизирует высвобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Кроме того, итоприда гидрохлорид оказывает модуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему за счет повышения концентрации соматостатина, мотилина, снижения уровня холецистокинина и адренокортикотропного гормона.

Итоприда гидрохлорид оказывает тонизирующее действие на гладкую мускулатуру всех отделов пищеварительного тракта – от нижнего пищевода сфинктера до ануса [29]:

- стимулирует двигательную активность желудка относительно жидкой и твердой фракции;
- увеличивает длительность антральных и дуоденальных сокращений;
- улучшает гастродуоденальную координацию;
- ускоряет эвакуацию желудочного содержимого;
- стимулирует пассаж содержимого кишечника.

Немаловажно, что метаболизм итоприда гидрохлорида осуществляется не через систему цитохрома P450,

а с помощью флавина, который содержит монооксигеназу. За счет этого препарат не вступает в лекарственные взаимодействия с варфарином, диазепамом, диклофенаком, ИПП и другими лекарственными средствами, которые метаболизируются посредством системы P450 [30] и могут применяться в т. ч. и при диспепсии.

Препарат обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер в головной и спинной мозг, не влияет на продолжительность интервала QT, что определяет его благоприятный профиль безопасности. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучающих свойства итоприда у 1 170 пациентов с ФД, показали, что профиль его безопасности и переносимость были сопоставимы с плацебо, за исключением подъема уровня пролактина, который более часто регистрировался в основной группе (18 из 579 пациентов в группе итоприда по сравнению с 1 из 591 пациента в группе контроля) [29].

В отличие от метоклопрамида и домперидона, итоприда гидрохлорид можно применять неограниченно долго, что особенно актуально при диспепсии, лечение которой должно продолжаться длительный период.

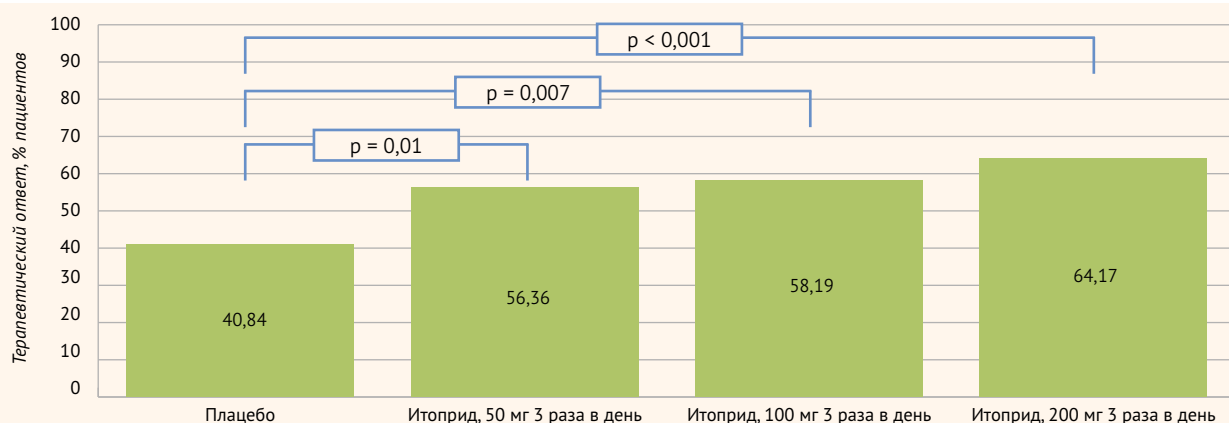
В ряде исследований продемонстрировано преимущество итоприда при лечении ФД по сравнению с другими прокинетиками, в т. ч. метоклопрамидом [31] и домперидоном. Так, в слепом рандомизированном исследовании была показана более высокая эффективность итоприда по сравнению с домперидоном у пациентов с неязвенной диспепсией (облегчение симптомов у 81% пациентов в группе итоприда и 70% – в группе домперидона, $p > 0,05$) [32].

Благодаря способности влиять на моторику всех отделов пищеварительного тракта, Ганатон показан при различных желудочно-кишечных симптомах, связанных с нарушением моторики, в т. ч. при вздутии, быстром насыщении, чувстве переполнения в желудке после еды, боли и дискомфорте в эпигастрии, снижении аппетита, изжоге, тошноте и рвоте. Поэтому Ганатон® применяется при заболеваниях, которые невозможно дифференцировать на первичном приеме, – хронический гастрит, ГЭРБ и ФД.

Активность итоприда гидрохлорида при ФД хорошо изучена. Так, в плацебо-контролируемом исследовании

● **Рисунок 10.** Эффективность итоприда гидрохлорида при функциональной диспепсии [33]

● **Figure 10.** Efficacy of itopride hydrochloride in the treatment of functional dyspepsia [33]



с участием 554 пациентов, в течение 8 нед. получавших препарат, показано, что итотрида гидрохлорид обеспечил купирование симптомов диспепсии в 64% случаев по сравнению с 41% в группе контроля [33] (рис. 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение эвакуации содержимого желудка, наряду с нарушением кислотопродукции желудка и инфекцией *H. pylori*, может быть одним из ведущих патогенетических механизмов хронического гастрита, симптомы которого способны существенно влиять на качество жизни пациента и требовать безотлагательной фармакотерапии. Подбирая препараты, следует учитывать, что на этапе диагностики заболевания ИПП назначать нецелесообразно вследствие их возможного влияния на точность

результатов тестирования на *H. pylori*. С учетом этих факторов особый интерес вызывают прокинетики, и в частности препарат Ганатон® (действующее вещество итотрида гидрохлорид), подтвердивший способность облегчать симптомы за счет улучшения эвакуации пищи из желудка и разрешенный к длительному применению. Назначение прокинетики Ганатон® в качестве эмпирической терапии диспепсии неуточненной этиологии, в т. ч. и пациентам с предварительным диагнозом «гастрит», можно рассматривать как патогенетически обоснованное решение, направленное на улучшение состояния пациента в краткие сроки, до момента установки клинического диагноза.



Поступила / Received 22.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2023

Принята в печать / Accepted 12.04.2023

Список литературы / References

- Malagelada J.-R. Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;182:29–32. <https://doi.org/10.3109/00365529109109534>.
- Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. *Медицинский совет.* 2021;(15):30–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39>.
- Bakulina N.V., Oganeseva I.A., Topalova Yu.G., Bakulin I.G. Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem? Relations between predominant symptoms and syndromal characteristics of upper GI disorders: results of a survey of physicians. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(15):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-30-39>.
- 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;(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;(4):70–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
- Плавник Р.Г., Бакулина Н.В., Мареева Д.В., Бордин Д.С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;(36):16–20. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20>.
- Plavnik R.G., Bakulina N.V., Mareeva D.V., Bordin D.S. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: clinical and laboratory parallels. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;(36):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-16-20>.
- Sipponen P., Maaroos H.I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(6):657–667. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1019918>.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–1367. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2015-309252>.
- Maaroos H.I., Vorobjova T., Sipponen P., Tammur R., Uibo R., Wadström T. et al. An 18-Year Follow-up Study of Chronic Gastritis and *Helicobacter pylori*: Association of CagA Positivity with Development of Atrophy and Activity of Gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2009;34(9):864–869. <https://doi.org/10.1080/003655299750025318>.
- Kekki M., Siurala M., Varis K., Sipponen P., Sistonen P., Nevanlinna H.R. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;141:1–28. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481655>.
- Siurala M., Sipponen P., Kekki M.M. Chronic Gastritis: Dynamic and Clinical Aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985;109:69–76. <https://doi.org/10.3109/00365528509103939>.
- Sipponen P., Valle J., Varis K., Kekki M., Ihmäki T., Siurala M. Fasting Levels of Serum Gastrin in Different Functional and Morphologic States of the Antrofundal Mucosa: An Analysis of 860 Subjects. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25(5):513–519. <https://doi.org/10.3109/00365529009095523>.
- Sipponen P., Kekki M., Seppälä K., Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(1):103–118. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.22164011.x>.
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C.P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327745. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
- Kokkola A., Kosunen T.U., Puolakkainen P., Sipponen P., Harkonen M., Laxen F. et al. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS.* 2003;111(6):619–624. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.1110604.x>.
- Sipponen P., Kekki M., Siurala M.P. Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Br J Cancer.* 1984;49(4):521–530. <https://doi.org/10.1038/bjc.1984.80>.
- Kekki M., Ihmäki T., Varis K., Siurala M. Chronic Gastritis Profiles in Sibs of Proband Calculated to Carry a Highly Increased Risk of Gastric Carcinoma. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;186:29–32. <https://doi.org/10.3109/00365529109103984>.
- Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(5):504–509. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3364410>.
- Павлович И.М., Голофеевский В.Ю. Особенности морфологической структуры и моторно-эвакуаторной дисфункции желудка при различных типах хронического гастрита. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2005;(4):131–133.
- Pavlovich I.M., Golofeevsky V.Yu. Features of the morphological structure and motor-evacuation dysfunction of the stomach in various types of chronic gastritis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2005;(4):131–133. (In Russ.)
- Mc Namara D.A., Buckley M., O'Morain C.A. Nonulcer Dyspepsia: Current Concepts and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(4):807–818. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70148-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70148-5).
- Parsonnet J., Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Hargrett-Bean N., Tauxe R.V. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology.* 1992;102(1):41–46. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91782-y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91782-y).
- Frazzoni M., Lonardo A., Grisendi A., Della Casa G., Pulvirenti M., Ferrari A.M. et al. Are routine duodenal and antral biopsies useful in the management of "functional" dyspepsia? A diagnostic and therapeutic study. *J Clin Gastroenterol.* 1993;17(2):101–108. <https://doi.org/10.1097/00004836-199309000-00004>.
- Qvist N., Rasmussen L., Axelsson C.K. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and dyspepsia. The influence on migrating motor complexes. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(2):133–137. <https://doi.org/10.3109/00365529409090451>.
- Murakami K., Fujioka T., Shiota K., Ito A., Fujiyama K., Kodama R. et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non-ulcerative dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(1):S93–97. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8574747>.
- Павлович И.М., Альпер Г.А., Гордиенко А.В., Проскунов Д.И., Яковлев В.В. Хронический гастрит: нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;(4):37–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=csuuww>.
- Pavlovich I.M., Al'per G.A., Gordienko A.V., Proskunov D.I., Yakovlev V.V. Chronic gastritis: impaired motor-evacuation function of the stomach. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;(4):37–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=csuuww>.
- Li Y., Su Z., Li P., Li Y., Johnson N., Zhang Q. et al. Association of Symptoms with Eating Habits and Food Preferences in Chronic Gastritis Patients: A Cross-Sectional Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:5197201. <https://doi.org/10.1155/2020/5197201>.

25. Du Y., Bai Y., Xie P., Fang J., Wang X., Hou X. et al. Chronic gastritis in China: A national multi-center survey. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:21. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-21>.
26. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбунтнекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2018;(12):133–139. <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000020>.
Bordin D.S., Voinovan I.N., Kolbasnikov S.V., Embutnieks Yu.V. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;(12):133–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000020>.
27. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Мозговой С.И., Андреев Д.Н., Маев И.В. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(9):5–21. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>.
Bordin D.S., Livzan M.A., Osipenko M.F., Mozgovoy S.I., Andreyev D.N., Maev I.V. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(9):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-5-21>.
28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; (1):50–61. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;(1):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/123>.
29. Tsubouchi T., Saito T., Mizutani F., Yamauchi T., Iwanaga Y. Stimulatory Action of Itopride Hydrochloride on Colonic Motor Activity in Vitro and in Vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(2):787–793. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.048603>.
30. Mushiroda T., Douya R., Takahara E., Nagata O. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab. Dispos.* 2000;28(10):1231–1237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997945>.
31. Kamel E.M., Shabayek H.A., Aly F.A., Elgarhi R.I. The prokinetic effect of itopride, a comparative study with metoclopramide. *Al-Azhar J Phar Sci.* 2015;51(1):18–30. <https://doi.org/10.21608/ajps.2015.12489>.
32. Sawant P., Das H.S., Desai N., Kalokhe S., Patil S.P. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:626–628. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847356>.
33. Holtmann G., Talley NJ., Liebrechts T., Adam B., Parow C. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354(8):832–840. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052639>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.С. Бордин

Написание текста – Д.С. Бордин

Сбор и обработка материала – М.А. Ливзан

Обзор литературы – Ю.А. Кучерявый

Анализ материала – Ю.А. Кучерявый

Редактирование – Ю.А. Кучерявый, С.В. Мозговой

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.С. Бордин, М.А. Ливзан, Ю.А. Кучерявый, С.В. Мозговой

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry S. Bordin

Text development – Dmitry S. Bordin

Collection and processing of material – Maria A. Livzan

Literature review – Yury A. Kucheryavy

Material analysis – Yury A. Kucheryavy

Editing – Yury A. Kucheryavy, Sergei I. Mozgovoi

Approval of the final version of the article – Dmitry S. Bordin, Maria A. Livzan, Yury A. Kucheryavy, Sergei I. Mozgovoi

Информация об авторах:

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логина; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; d.bordin@mknc.ru

Ливзан Мария Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России по Сибирскому ФО, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., ведущий гастроэнтеролог, АО «Ильинская больница»; 143421, Россия, г. о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2 к. 2; proped@mail.ru

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; ogmapath@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry S. Bordin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; d.bordin@mknc.ru

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Chief Freelance Therapist of the Ministry of Health of Russia for the Siberian Federal District, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mlivzan@yandex.ru

Yury A. Kucheryavy, Cand. Sci. (Med.), Leading Gastroenterologist, Ilyinskaya Hospital JSC; 2, Bldg. 2, Urban District Krasnogorsk, Village Glukhovo, Rublevskoe Predmest'e St., 143421, Russia; proped@mail.ru

Sergei I. Mozgovoi, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; ogmapath@mail.ru

Эффективность специализированного лечебного диетического продукта питания в комплексной терапии больных панкреатитом в стадии обострения

О.Н. Минушкин¹, Т.Л. Пилат^{2✉}, tpilat@leovit.ru, Л.В. Масловский¹, А.А. Фролова¹, М.И. Буланова³, Ю.С. Скибина⁴, В.С. Иневатова⁵, И.В. Зверков¹

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

² Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

³ Городская поликлиника №8 Департамента здравоохранения Москвы; 119454, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 30

⁴ Поликлиника №2 Управления делами Президента РФ; 119146, Россия, Москва, ул. 2-я Фрунзенская, д. 4, стр. 1

⁵ «Айдиклиник»; 142304, Россия, Московская обл., Чехов, ул. Гагарина, д. 37

Резюме

Введение. Диетическое питание является физиологичным лечебно-профилактическим подходом при хроническом панкреатите в период обострения. Учитывая острую реакцию пациентов на различные продукты питания, большое значение имеют специализированные диетические продукты, разработанные конкретно для данной патологии.

Цель. Оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости применения специализированного лечебного питания – киселя «Поджелудочный» при хроническом панкреатите в стадии обострения.

Материалы и методы. Двадцать пациентов основной группы с панкреатитом, наряду со стандартной терапией, получали двухкратно в день диетический продукт питания. Изучена динамика болевого, диспепсического синдромов и синдрома кишечной дисфункции; динамика ультразвуковой картины поджелудочной железы; моторика кишечника по данным карболеновой пробы; безопасность и переносимость терапии путем регистрации побочных эффектов и оценки качества жизни по опроснику SF-36; оценка самочувствия по данным визуально-аналоговой шкалы, органолептических свойств лечебного продукта. Группа сравнения состояла из 20 пациентов, получавших только стандартную фармакотерапию.

Результаты. Применение диетического лечебного продукта питания сопровождается достоверным уменьшением частоты тошноты, отрыжки, тяжести и метеоризма у пациентов основной группы. Сроки купирования или уменьшения интенсивности симптомов чувства горечи, тошноты, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма были достоверно ниже в основной группе (5–8 дней по сравнению с группой сравнения (10–14 дней). Установлено достоверное нормализация уровней ГГТ и СРБ в основной группе, в то время как в группе сравнения наблюдалось снижение только СРБ. Проводимая комплексная терапия сопровождалась улучшением ультразвуковой картины поджелудочной железы, потенцированием эффектов фармакотерапии и достоверным улучшением качества жизни пациентов.

Выводы. Проведенные исследования показали высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность лечебного продукта – киселя «Поджелудочный» в терапии больных хроническим панкреатитом. Кисель «Поджелудочный» рекомендуется авторами к активному использованию у больных панкреатитом в качестве лечебного питания.

Ключевые слова: диетотерапия, лечебное питание, эффективность и безопасность терапии, качество жизни, биохимия крови

Для цитирования: Минушкин О.Н., Пилат Т.Л., Масловский Л.В., Фролова А.А., Буланова М.И., Скибина Ю.С., Иневатова В.С., Зверков И.В. Эффективность специализированного лечебного диетического продукта питания в комплексной терапии больных панкреатитом в стадии обострения. *Медицинский совет.* 2023;17(8):87–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-131>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of specialized medical dietary food product in the complex therapy of patients with pancreatitis in the acute stage

Oleg N. Minushkin¹, Tatiana L. Pilate^{2✉}, tpilat@leovit.ru, Leonid V. Maslovskii¹, Anastasia A. Frolova¹, Maria I. Bulanova³, Julia S. Skibina⁴, Victoria S. Inevatova⁵, Igor V. Zverkov¹

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

² Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia

³ City Polyclinic No. 8; 30, Vernadsky Ave., Moscow, 119454, Russia

⁴ Polyclinic No. 2 for Presidential Affairs of the Russian Federation; 4, Bldg. 1, 2nd Frunzenskaya St., Moscow, 119146, Russia

⁵ Idiklinik; 37, Gagarin St., Moscow Region, Chekhov, 142304, Russia

Abstract

Introduction. Dietary nutrition is a physiological therapeutic and prophylactic approach for chronic pancreatitis during an exacerbation. Given the acute reaction of patients to various foods, specialized dietary products designed specifically for this pathology are of great importance.

Aim. Evaluation of the clinical efficacy, safety and tolerability of the use of specialized therapeutic nutrition – jelly “Pancreatic” in chronic pancreatitis in the acute stage.

Materials and methods. 20 patients of the main group with pancreatitis, along with standard therapy, received a dietary food product twice a day. The dynamics of pain, dyspeptic syndromes and intestinal dysfunction syndrome was studied; dynamics of the ultrasound picture of the pancreas; intestinal motility according to carbolene test; safety and tolerability of therapy by registering side effects and assessing the quality of life according to the SF-36 questionnaire, assessing well-being according to the visual analogue scale, and the organoleptic properties of the medicinal product. The comparison group consisted of 20 patients who received only standard pharmacotherapy.

Results. The use of a dietary therapeutic food product is accompanied by a significant decrease in the frequency of nausea, belching, heaviness and flatulence in patients of the main group. The terms of relief or reduction in the intensity of symptoms of bitterness, nausea, heaviness in the abdomen, feelings of rapid satiety, flatulence were significantly lower in the main group (5–8 days compared to the control group (10–14 days). A significant normalization of GGT and CRP levels was established in the main group, while in the comparison group there was only a decrease in CRP. The ongoing complex therapy was accompanied by an improvement in the ultrasound picture of the pancreas, potentiation of the effects of pharmacotherapy and a significant improvement in the quality of life of patients.

Conclusions. The conducted studies have shown high efficiency, good tolerability and safety of the therapeutic product “Pancreatic jelly” in the treatment of patients with chronic pancreatitis. Kissel “Pancreas” is recommended by the authors for active use in patients with pancreatitis as a therapeutic diet.

Keywords: diet therapy, clinical nutrition, efficacy and safety of therapy, quality of life, blood biochemistry

For citation: Minushkin O.N., Pilate T.L., Maslovskii L.V., Frolova A.A., Bulanov M.I., Skibina Ju.S., Inevatova V.S., Zverkov I.V. The effectiveness of specialized medical dietary food product in the complex therapy of patients with pancreatitis in the acute stage. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-131>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как острый, так и хронический панкреатит представляет значительную нагрузку как для здоровья человека, так и для системы здравоохранения. Исследованиями показано, что рецидивирующие эпизоды острого панкреатита могут привести к хроническому панкреатиту – широко распространенному заболеванию во всем мире и России [1–3], которым страдают от 42 до 73 из 100 000 взрослых лиц, что приводит к 86 000 госпитализаций в год [4]. Хронический панкреатит – заболевание, которое значительно ухудшает качество жизни [1, 4, 5] и является патологией, приводящей к опасным для жизни осложнениям. Общая смертность в результате панкреатита колеблется от 5 до 30% в зависимости от степени тяжести [6, 7]. Панкреатит является одной из наиболее частых желудочно-кишечных причин госпитализаций во многих странах, включая и РФ [2]. Так, распространенность в странах Европы составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, а в России – 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения [1].

Заболеваемость в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом – 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год [8–10]. Распространенность панкреатита крайне высока и является одной из наиболее важных причин высокой госпитализации пациентов [11]. Длительное

воспалительное состояние при хроническом панкреатите приводит к необратимой деструкции и дисфункции паренхимы [12–15].

Прогрессирование панкреатита и его хронизация зависят от многих причин, среди которых важную роль играют нарушения диеты, чрезмерное употребление алкоголя, генетические нарушения поджелудочной железы, прием некоторых лекарств и др. [4, 16–18].

Иммунная система играет важную роль в прогрессировании острого панкреатита, при этом у некоторых пациентов высвобождение провоспалительных медиаторов, вызванное самоперевариванием поджелудочной железы, может стать причиной некротизирующего панкреатита и нарушения тонкокишечного барьера [19–22].

Постоянная боль в брюшной области, рубцевание поджелудочной железы, диабет и рак поджелудочной железы могут быть осложнениями хронического панкреатита. Также могут возникать нарушения пищеварения, недоедания и мальабсорбции, что может привести к остеопении и остеопорозу, что, в свою очередь, может стать причиной переломов костей¹. Хронический панкреатит в значительной степени нарушает работу кишечной микробиоты [23]. Ассоциированный с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы хронический

¹ Definitions & facts for pancreatitis. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases website. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/pancreatitis/definition-facts>.

панкреатит приводит к нарушению синтеза антимикробных пептидов, бикарбонатов и пищеварительных ферментов поджелудочной железы, что является фактором риска изменений кишечной микробиоты, заключающихся в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и нарушении микробиоценоза толстой кишки [24].

Как в неотложной помощи, так и в амбулаторных условиях питание является ключевым фактором в лечении и управлении этими состояниями. Лечебное диетическое питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и профилактических мероприятий, включает в себя пищевые рационы, которые имеют установленный химический состав, энергетическую ценность, состоят из определенных продуктов, в т. ч. специализированных продуктов лечебного питания.

Согласно приказу МЗ РФ от 23 сентября 2020 г. №1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием» при хроническом панкреатите в стадии обострения и нестойкой ремиссии рекомендуется второй вариант лечебного питания – щадящая диета, а в стадии ремиссии – основной вариант стандартной диеты [25, 26].

Предложенные варианты диет используются преимущественно в лечебных учреждениях, однако терапия пациентов с неосложненным течением хронического панкреатита осуществляется в амбулаторных условиях. В связи с этим врачебные рекомендации по применению щадящей диеты нередко не соблюдаются пациентами, что может приводить к замедлению репаративных процессов, увеличению продолжительности обострения и способствовать развитию рецидивов заболевания.

Одним из вариантов эффективного подхода к реализации диетических рекомендаций может быть применение киселя «Поджелудочный» фирмы «ЛЕОВИТ нутрио», обеспечивающего не только клинический эффект, но и удобство в применении. Кисель «Поджелудочный» представляет собой специализированный пищевой продукт для диетического лечебного и профилактического питания при хронических заболеваниях поджелудочной железы. В его состав входят ряд эффективных компонентов растительного происхождения, таких как корень лопуха, корень девясила, тмин, семя льна, овес, а также мука гречневая, кальция глюконат, фрукты и ягоды (яблоко, черника, барбарис), резистентный крахмал, аскорбиновая кислота. Входящие в состав киселя указанные компоненты и обеспечивают его лечебное и профилактическое действие.

Целью настоящего открытого сравнительного исследования было сравнение эффективности лечения больных с обострением хронического панкреатита с применением диетического питания лечебно-профилактическим киселем «Поджелудочный» (основная группа) и без него (группа сравнения) на фоне стандартной медикаментозной терапии.

В задачи исследования входило:

1. Изучение клинической эффективности по динамике болевого, диспепсического синдромов и синдрома ки-

шечной дисфункции у больных основной и контрольной группы.

2. Изучение динамики индекса массы тела у больных основной и контрольной группы.

3. Определение динамики ультразвуковой картины поджелудочной железы у больных основной и контрольной группы.

4. Оценка моторики кишечника по данным карболеновой пробы до и после лечения у больных основной и контрольной группы.

5. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 до и после лечения у больных основной и контрольной группы.

6. Оценка самочувствия по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до и после лечения у больных основной группы и группы сравнения.

7. Изучение безопасности и переносимости терапии путем регистрации побочных эффектов у больных основной и контрольной группы.

8. Оценка органолептических свойств лечебно-профилактического киселя «Поджелудочный»

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 40 пациентов с умеренно выраженным обострением хронического панкреатита, не требующим стационарного лечения. Двадцать пациентов основной группы (мужчин 12, женщин 8, средний возраст пациентов $48,0 \pm 13,8$ лет) получали стандартную фармакотерапию и дополнительно лечебно-профилактический кисель «Поджелудочный» по 20 г 2 раза в день. Исследуемая группа пациентов состояла из 40 больных хроническим панкреатитом: 20 больных основной группы и 20 пациентов контрольной группы; 20 пациентов группы сравнения (мужчин 11, женщин 9, средний возраст $51,2 \pm 13,6$ лет) получали только стандартную фармакотерапию, рекомендованную при обострении хронического панкреатита, в зависимости от клинической ситуации в виде ингибиторов протонного насоса, ферментных препаратов, анальгетиков, спазмолитиков в стандартных дозах в течение 4 нед.

Критериями включения пациентов в исследование были:

■ Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно.

■ Обострение хронического панкреатита, подтвержденное данными ультразвукового исследования, клинической картиной, лабораторными показателями.

■ Соблюдение второго варианта диеты с механическим и химическим щажением.

Критериями исключения были:

■ Злоупотребление или подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.

■ Наличие у пациента серьезного сопутствующего заболевания, которое, по мнению исследователя, может помешать адекватной оценке проводимой терапии.

■ Неспособность пациента объяснить свои жалобы или нежелание соблюдать требования протокола исследования.

В соответствии с дизайном исследования обследования и включения в исследование каждый пациент был осмотрен врачом два раза с интервалом в 30 дней с оценкой клинических симптомов до и после лечения. Клинико-лабораторное исследование включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости, исследование динамики биохимических параметров крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкоза, амилаза, СРБ), карболеновую пробу. Наряду с этим, оценивали самочувствие по данным ВАШ, которая представляет собой 100-мм отрезок прямой. Крайние точки определяют максимально плохое (0 мм) и максимально хорошее (100 мм) качество жизни. Качество жизни оценивали также по опроснику SF-36, а также по частоте нежелательных явлений. У пациентов основной группы проводился опрос для оценки органолептических свойств киселя «Поджелудочный» по следующим градациям: отлично/хорошо/удовлетворительно/неудовлетворительно.

Оценка клинических симптомов проводилась по 5-балльной шкале:

- 1 балл – симптом отсутствует.
- 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать).
- 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон).
- 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон).
- 5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых).

Сроки наступления эффекта (скорость купирования симптомов) на фоне терапии оценивали по данным индивидуального дневника пациента.

Оценка переносимости терапии проводилась посредством учета нежелательных явлений:

- Отличная переносимость – отсутствие нежелательных явлений.
- Хорошая переносимость – нежелательные явления легкой степени, не требующие прекращения терапии.
- Удовлетворительная переносимость – нежелательные явления средней степени, требующие уменьшения дозы.
- Плохая переносимость – развитие серьезных нежелательных явлений, требующих прекращения лечения.

Данные исследования и измеренные параметры оценивали с использованием классических описательных статистических показателей: среднего значения и стандартного отклонения (для количественных переменных) и по частотным показателям (качественные переменные).

Исследование выполнено в соответствии с этическими рекомендациями и стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. №200н. От каждого человека было

получено информированное согласие на участие в исследовании, одобренное в установленном порядке локальным этическим комитетом.

Результаты исследования представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения и проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 10 (Statsoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона, критерии Хи-квадрат) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиологические факторы хронического панкреатита у больных исследуемых групп представлены в *табл. 1*.

Изучение клинической картины показало наличие у пациентов болевого, диспепсического и синдрома кишечной дисфункции. Болевой синдром до начала терапии наблюдался у 30 пациентов. Боли локализовались в основном в эпигастрии и верхней части живота, чаще всего были слабыми или умеренными, продолжительными, без иррадиации, провоцировались нарушением диеты (прием жирной пищи, алкоголя, большого объема пищи). Частота и интенсивность болевого синдрома у пациентов изучаемых групп до и после лечения представлены в *табл. 2*.

До лечения интенсивность боли по 5-балльной шкале была несколько выше в основной группе – 2,9 против 2,5 в группе сравнения; после лечения боли полностью

● **Таблица 1.** Этиология хронического панкреатита у больных исследуемых групп

● **Table 1.** Etiology of chronic pancreatitis in patients of the study groups

Этиология ХП	Основная группа (n)	Группа сравнения (n)
Алкогольный	11	11
Билиарнозависимый	6	7
Идиопатический	2	1
Обструктивный	1	1

● **Таблица 2.** Частота и интенсивность болевого синдрома у пациентов изучаемых групп до и после лечения

● **Table 2.** Frequency and intensity of pain syndrome in patients of the studied groups before and after treatment

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Частота болевого синдрома (n, %)	15 (75%)	3 (15%)	15 (75%)	2 (10%)
Интенсивность болей (баллы)	2,9 ± 1,4	1,2 ± 0,5*	2,5 ± 1,1	1,1 ± 0,2*
День купирования/уменьшения	7,5 ± 3,6		7,3 ± 4,5	

Примечание. * Различия достоверны ($p \leq 0,05$).

● **Таблица 3.** Частота и сроки купирования/уменьшения диспептических симптомов у исследуемых больных до и после проводимой терапии

● **Table 3.** Frequency and timing of relief/reduction of dyspeptic symptoms in the studied patients before and after therapy

Симптом	Основная группа			Группа сравнения		
	До лечения	После лечения	День купирования	До лечения	После лечения	День купирования
Чувство горечи во рту	3 (15%)	0 (0%)	4,7 ± 3,0	5 (25%)	2 (10%)	13,7 ± 3,4**
Изжога	5 (25%)	0 (0%)	5,6 ± 3,4	6 (30%)	0 (0%)*	4,6 ± 3,3
Тошнота	6 (30%)	1 (5%)*	6,5 ± 5,8	9 (45%)	3 (15%)*	12,4 ± 3,7**
Отрыжка	6 (30%)	1 (5%)*	8,5 ± 4,0	6 (30%)	3 (15%)	14,4 ± 5,6
Тяжесть в животе	11 (55%)	4 (20%)*	5,3 ± 2,5	12 (60%)	3 (15%)*	11,0 ± 4,6**
Чувство быстрого насыщения	8 (40%)	4 (20%)	5,1 ± 3,4	10 (50%)	5 (25%)	10,7 ± 1,7**
Метеоризм	16 (80%)	5 (25%)*	5,4 ± 2,0	14 (70%)	7 (35%)*	11,2 ± 4,1**

Примечание. * Различия достоверны ($p \leq 0,05$), критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

** Различия достоверны ($p \leq 0,05$) (критерий Стьюдента).

были купированы у 12 пациентов основной группы и 13 больных группы сравнения. Интенсивность болей достоверно уменьшилась у пациентов обеих групп к 7–8-му дню терапии. Достоверных различий результатов между группами не получено.

Значительная часть пациентов предъявляла жалобы на изжогу, чувство горечи во рту, тошноту, отрыжку, тяжесть после еды, чувство быстрого насыщения. Частота выявления, сроки купирования/уменьшения и интенсивность данных симптомов у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в табл. 3, 4.

Метеоризм, чувство тяжести после еды и чувство быстрого насыщения фиксировали одинаково часто как в основной (40–80%), так и в группе сравнения (50–70%). После лечения отметили достоверное уменьшение частоты тошноты, отрыжки, тяжести и метеоризма у пациентов основной группы. В группе достоверно снизилась частота изжоги, тошноты, тяжести в животе и метеоризма. Сроки купирования или уменьшения интенсивности симптома до 2 баллов в отношении чувства горечи, тошноты, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма были достоверно ниже в основной группе (5–8 дней), чем в группе сравнения (10–14 дней).

Интенсивность диспепсических симптомов у пациентов основной группы и группы сравнения до лечения не отличалась. После курса терапии наблюдали достоверное уменьшение интенсивности изжоги, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения и метеоризма у больных обеих групп, в то время как достоверное уменьшение интенсивности тошноты и отрыжки отметили только у пациентов основной группы.

Синдром кишечной дисфункции (неоформленный стул, схваткообразные боли в животе) до лечения наблюдали у пациентов обеих групп (табл. 5).

После лечения частота болевого синдрома и сроки купирования достоверно уменьшились у пациентов основной группы. Наблюдалось достоверное снижение интенсивности болей в кишечнике и частоты стула после

● **Таблица 4.** Интенсивность диспепсических симптомов у исследуемых больных до и после проводимой терапии

● **Table 4.** The intensity of dyspeptic symptoms in the studied patients before and after the therapy

Симптомы (баллы)	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Чувство горечи во рту	1,5 ± 1,1	1,0 ± 0,0	1,4 ± 0,8	1,1 ± 0,3
Изжога	1,7 ± 1,3	1,0 ± 0,0*	1,4 ± 0,7	1,0 ± 0,0*
Тошнота	1,7 ± 1,1	1,1 ± 0,2*	1,8 ± 0,9	1,2 ± 0,4
Отрыжка	1,5 ± 0,9	1,1 ± 0,2*	1,5 ± 0,8	1,2 ± 0,4
Тяжесть в животе	2,2 ± 1,3	1,2 ± 0,4*	2,0 ± 0,9	1,2 ± 0,5*
Чувство быстрого насыщения	1,9 ± 1,4	1,4 ± 0,9*	1,7 ± 0,7	1,3 ± 0,6*
Метеоризм	3,3 ± 1,4	1,3 ± 0,6*	2,1 ± 0,9	1,4 ± 0,6*

Примечание. * Различия достоверны ($p \leq 0,05$), критерий Вилкоксона для парных сравнений.

курса терапии у больных обеих групп. К окончанию терапии оформленный стул имели 95% больных основной и 70% пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$). Время пассажа по кишечнику по данным карболеновой пробы достоверно возросло в обеих группах пациентов.

Результаты исследований биохимических параметров крови представлены в табл. 6.

Исследованиями установлена достоверная нормализация уровней ГГТ и СРБ в основной группе, в то время как в группе сравнения наблюдалось снижение только СРБ. Остальные биохимические показатели показали тенденцию к снижению, однако эти различия статистически недостоверны.

Изучение динамики ультразвуковой картины поджелудочной железы показало (табл. 7), что исходно зафиксированные изменения (кисты, кальцинаты, расширение вирсунгова протока и т. д.) структуры поджелудочной

- **Таблица 5.** Динамика синдрома кишечной дисфункции у больных исследуемых групп
- **Table 5.** Dynamics of the syndrome of intestinal dysfunction in patients of the studied groups

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Схваткообразные боли в кишечнике	9 (45%)	1 (5%)*	10 (50%)	5 (25%)
Интенсивность болей, баллы	2,2 ± 1,5	1,1 ± 0,4*	2,01 ± 1,2	1,3 ± 0,4*
День купирования	5,0 ± 1,7**		9,5 ± 6,1	
Оформленный	5 (25%)	19 (95%)*	1 (5%)	14 (70%)
Полуоформленный	12 (60%)	1	14 (70%)	6 (30%)
Жидкий	3 (15%)	-	5 (25%)	-
Частота стула	2,4 ± 1,3	1,2 ± 0,4*	1,9 ± 0,9	1,3 ± 0,5*
Карболеновая проба, часы	15,2 ± 10,4	19,9 ± 8,1*	15,6 ± 5,2	20,2 ± 2,9*

Примечание. * Различия между показателями до и после лечения достоверны ($p \leq 0,05$). ** Различия между группами достоверны.

- **Таблица 6.** Динамика показателей биохимического анализа крови исследуемых больных
- **Table 6.** Dynamics of parameters of biochemical analysis of blood of the studied patients

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ (Е/л)	35,9 ± 22,8	29,7 ± 12,8	37,9 ± 25,9	32,7 ± 19,6
АСТ (Е/л)	41,0 ± 42,1	30,1 ± 12,8	38,0 ± 15,0	34,6 ± 23,4
ГГТ (Е/л)	103,0 ± 135,9	45,2 ± 23,9*	84,6 ± 67,4	66,2 ± 37,7
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 ± 2,0	4,9 ± 0,8	5,4 ± 0,8	5,1 ± 0,7
Амилаза (Е/л)	76,3 ± 33,2	63,4 ± 21,0	79,9 ± 54,5	60,4 ± 20,1
СРБ (г/л)	3,4 ± 2,8	2,3 ± 1,7*	2,6 ± 1,5	1,9 ± 1,1*

Примечание. * Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны ($p \leq 0,05$), критерий Стьюдента.

- **Таблица 7.** Динамика размеров поджелудочной железы по данным УЗИ
- **Table 7.** Dynamics of the size of the pancreas according to ultrasound

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Головка, мм	28,2 ± 4,4	25,1 ± 4,8*	34,2 ± 7,1	32,6 ± 6,6*
Тело, мм	18,5 ± 4,9	16,5 ± 4,1	18,6 ± 3,9	18,2 ± 3,8
Хвост, мм	25,3 ± 3,8	21,3 ± 3,4*	23,6 ± 3,8	22,7 ± 2,9

Примечание. * Различия по сравнению с исходным уровнем достоверны ($p \leq 0,05$), критерий Стьюдента.

железы сохранились и после терапии в обеих группах. Кроме того, в основной группе отметили достоверное уменьшение размеров хвоста поджелудочной железы. Выявленные изменения мы связали с разрешением отека поджелудочной железы.

Динамика размеров поджелудочной железы является наиболее важным показателем эффективности лечения. Показатели динамичны, что позволяет связать их с лечением, а разница в динамике указывает на роль диетического фактора, который потенцирует эффекты фармакотерапии.

При оценке качества жизни с использованием ВАШ показано, что до лечения средний показатель ВАШ у пациентов основной группы составлял $56,7 \pm 14,0$ мм, после курса терапии наблюдали достоверное увеличение до $76,9 \pm 11,5$ мм ($p = 0,0002$). У пациентов контрольной группы также наблюдалось достоверное увеличение данного показателя с $59,8 \pm 20,8$ до $74,5 \pm 12,3$ мм. Таким образом, проводимая терапия сопровождалась и достоверным улучшением качества жизни. При оценке динамики качества жизни по данным опросника SF-36, включающего 36 пунктов (табл. 8), установлено, что проведенный курс терапии у пациентов основной группы привел к достоверному улучшению по шкалам: ролевое физическое и эмоциональное функционирование, физическая боль, общее здоровье, жизненная активность, социальное функционирование и психологическое здоровье; наблюдали достоверный рост интегральных показателей: психологического и физического компонентов здоровья. У больных контрольной группы наблюдалось достоверное улучшение физического функционирования, ролевого физического и эмоционального функционирования, физической боли, жизненной активности, социального функционирования и психологического здоровья. Это позволяет связать эффекты лечения вообще, а разницу отнести к диетическим компонентам.

При оценке органолептических свойств лечебно-профилактического киселя «Поджелудочный» 15 больных (75%) характеризовали органолептические свойства как отличные, 5 пациентов (25%) – как хорошие, что свидетельствует о том, что диетический продукт с большой долей вероятности будет востребован пациентами.

Анализируя переносимость пациента диетического продукта, следует отметить отсутствие каких-либо побочных эффектов у всех пациентов.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости продукта для диетического лечебного и профилактического питания киселя «Поджелудочного» показало, что введение его к базисной терапии в рацион питания пациентов с хроническим панкреатитом приводит к достоверному уменьшению сроков купирования чувства горечи, тошноты, тяжести в животе, чувства быстрого насыщения, метеоризма (5–8 дней в основной группе vs 10–14 дней в группе сравнения);

● **Таблица 8.** Динамика показателей опросника SF-36 исследуемых больных
 ● **Table 8.** Dynamics of parameters of the SF-36 questionnaire in the studied patients

Шкалы SF-36	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Физическое функционирование (PF)	79,8 ± 21,2	85,5 ± 16,3	60,7 ± 18,4	71,0 ± 18,0*
Ролевое физическое функционирование (RP)	47,5 ± 38,8	89,5 ± 22,5*	40,0 ± 43,2	75,8 ± 38,7*
Физическая боль (BP)	49,1 ± 19,5	77,1 ± 18,3*	45,9 ± 24,1	70,7 ± 20,3*
Общее здоровье (GH)	44,4 ± 19,2	58,6 ± 14,7*	50,4 ± 11,11	55,8 ± 12,4
Жизненная активность (VT)	52,8 ± 19,3	69,2 ± 9,6*	41,0 ± 15,3	54,8 ± 13,5*
Социальное функционирование (SF)	63,1 ± 24,5	83,5 ± 15,1*	52,5 ± 18,8	75,0 ± 17,2*
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	48,3 ± 41,1	85,9 ± 23,1*	40,3 ± 44,7	80,7 ± 34,5*
Психологическое здоровье (MH)	55,8 ± 16,6	66,3 ± 8,4*	48,4 ± 16,5	62,2 ± 9,7*
Физический компонент здоровья	49,9 ± 5,6	53,6 ± 5,0*	43,8 ± 7,1	50,2 ± 6,6*
Психологический компонент здоровья	40,2 ± 10,1	48,8 ± 5,8*	37,5 ± 11,1	46,8 ± 7,4*

Примечание. * Различия достоверны ($p \leq 0,05$), критерий Вилкоксона для парных сравнений.

достоверному уменьшению интенсивности тошноты и отрыжки. Диетотерапия приводит к достоверному снижению частоты и сроков купирования болей в кишечнике, достоверному улучшению консистенции стула. К окончанию терапии оформленный стул имели 95% больных основной группы и 70% пациентов группы сравнения ($p \leq 0,05$). При использовании киселя «Поджелудочный» отмечено достоверное уменьшение уровней ГГТ и СРБ, в то время как в контрольной группе наблюдалось изолированное снижение СРБ, что свидетельствует не только о метаболическом, но и противовоспалительном эффекте продукта лечебного питания. Базисное лечение с использованием киселя «Поджелудочный» сопровождается нормализацией размеров всей поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования

в отличие базисной терапии, которая приводит к уменьшению размеров только головки поджелудочной железы (что сокращает сроки лечения). Важно, что продукт лечебного питания хорошо переносится, характеризуется отличными (75%) и хорошими (25%) органолептическими свойствами. Специализированный пищевой продукт для диетического лечебного и профилактического питания кисель «Поджелудочный» повышает эффективность базисной терапии больных хроническим панкреатитом по клиническим, лабораторным и инструментальным показателям и может быть рекомендован к активному использованию.



Поступила / Received 22.03.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2023
 Принята в печать / Accepted 10.04.2023

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99–156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>.
- Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anishchenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>.
- Седова Г.А., Федоров И.Г., Косюра С.Д., Шустова Н.С., Ильченко Л.Ю., Сторожаков Г.И. Современные представления о классификации хронического панкреатита. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;(1):62–67. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18909646>.
- Sedova G.A., Fedorov I.G., Kosyura S.D., Shustova N.S., Ilchenko L.Yu., Storozhakov G.I. Modern ideas about the classification of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;(1):62–67. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18909646>.
- Имаева А.К., Мустафин Т.И., Половинкина С.Р. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(6):1298–1303. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1298-1303>.
- Imaeva A.K., Mustafin T.I., Polovinkina S.R. Morbidity and mortality rates in acute pancreatitis as an indicator of the state of medical care at the regional level. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020;28(6):1298–1303. (In Russ.) <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1298-1303>.
- Ketwaroo G.A., Freedman S.D., Sheth S.G. Approach to patients with suspected chronic pancreatitis: a comprehensive review. *Pancreas*. 2015;44(2):173–180. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000239>.
- Machicado J.D., Amann S.T., Anderson M.A., Abberbock J., Sherman S., Conwell D. et al. 2017. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking and associated co-morbidities. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):633–642. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017>.
- Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. *Болезни поджелудочной железы*. В 2 т. М.: Медицина; Шико; 2008. Т. 2, 558 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/en/record/01004165511>.

- Maev I.V., Kucheryavyy Y.A. *Diseases of the pancreas*. In 2 vols. Moscow: Meditsina; Shiko; 2008. Vol. 2, 558 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/en/record/01004165511>.
8. Shimizu K., Shiratori K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2010;99(1):36–40. (In Japanese) <https://doi.org/10.2169/naika.99.36>.
 9. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(5):490–498. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833d11b2>.
 10. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res ClinGastroenterol*. 2008;22(1):45–63. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.10.007>.
 11. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(4 Suppl):e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
 12. Forsmark C.E., Vege S.S., Wilcox C.M. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972–1981. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505202>.
 13. Lin Y.C., Kor C.T., Su W.W., Hsu Y.C. Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):5034–5045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i44.5034>.
 14. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155–1168. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01360-6>.
 15. Lu M., Sun Y., Feldman R., Saul M., Althouse A., Arteel G., Yadav D. Coexistent alcohol-related cirrhosis and chronic pancreatitis have a comparable phenotype to either disease alone: A comparative retrospective analysis. *World J Hepatol*. 2023;15(3):431–440. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i3.431>.
 16. Singhvi A., Abromitis R., Althouse A.D., Bataller R., Arteel G.E., Yadav D. et al. Coexistence of alcohol-related pancreatitis and alcohol-related liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2020;20(6):1069–1077. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.07.412>.
 17. Di Leo M., Leandro G., Singh S.K., Mariani A., Bianco M., Zuppardo R.A. et al. Low Alcohol and Cigarette Use Is Associated to the Risk of Developing Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2017;46:225–229. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000737>.
 18. Lin Y.C., Kor C.T., Su W.W., Hsu Y.C. Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: A nationwide population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):5034–5045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i44.5034>.
 19. Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И., Рубцов О.Ю., Лешанкина Н.Ю., Муратова Т.А. и др. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, органые повреждения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;4(4):21–28. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202104121>.
 20. Vlasov A.P., Anashkin S.G., Vlasova T.I., Rubtsov O.Yu., Leshchankina N.Yu., Muratova T.A. et al. Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: triggers and organ damage. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;4(4):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202104121>.
 21. Li G., Chen H., Liu L., Xiao P., Xie Y., Geng X. et al. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Front Immunol*. 2021;12:674803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674803>.
 22. Lu M., Sun Y., Feldman R., Saul M., Althouse A., Arteel G., Yadav D. Coexistent alcohol-related cirrhosis and chronic pancreatitis have a comparable phenotype to either disease alone: A comparative retrospective analysis. *World J Hepatol*. 2023;15(3):431–440. <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i3.431>.
 23. Pan L.L., Li J., Shamoan M., Bhatia M., Sun J. Recent advances on nutrition in treatment of acute pancreatitis. *Front Immunol*. 2017;8:762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00762>.
 24. Ардатская М.Д., Масловский Л.В., Зверков И.В. Коррекция нарушений микробиоты кишечника при хроническом панкреатите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;111(5):52–59. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59>.
 25. Ardatkaya M.D., Maslovsky L.V., Zverkov I.V. Correction of disorders of the intestinal microbiota in chronic pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;111(5):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-52-59>.
 26. Маев И.В., Левченко А.И., Андреев Д.Н. Изменения кишечной микробиоты у пациентов с хроническим панкреатитом: систематизация литературных данных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):17–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>.
 27. Маев И.В., Левченко А.И., Андреев Д.Н. Changes in the intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: systematization of literature data. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-17-26>.
 28. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. (ред.). *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2021. 1002 с.
 29. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. (eds.). *Nutritiology and clinical dietology: national guidelines*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1002 p. (In Russ.)
 30. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. *Терапия*. 2020;6(6):212–218. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.
 31. Pilat T.L., Khanferyan R.A. Specialized dietary products as factors for improving the effectiveness of pharmacotherapy for gastrointestinal diseases. *Therapy*. 2020;6(6):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.212-218>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Л. Пилат, О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский
 Концепция и дизайн исследования – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, И.В. Зверков
 Написание текста – Л.В. Масловский
 Сбор и обработка материала – А.А. Фролова, М.И. Буланова, Ю.С. Скибина, В.С. Иневатова
 Обзор литературы – Л.В. Масловский
 Перевод на английский язык – Ю.С. Скибина
 Анализ материала – Т.Л. Пилат, О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский
 Редактирование – Т.Л. Пилат
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Л. Пилат, О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana L. Pilat, Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii
 Study concept and design – Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii, Igor V. Zverkov
 Text development – Leonid V. Maslovskii
 Collection and processing of material – Anastasia A. Frolova, Maria I. Bulanova, Julia S. Skibina, Victoria S. Inevatova
 Literature review – Leonid V. Maslovskii
 Translation into English – Julia S. Skibina
 Material analysis – Tatiana L. Pilat, Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii
 Editing – Tatiana L. Pilat
 Approval of the final version of the article – Tatiana L. Pilat, Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii

Информация об авторах:

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

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Фролова Анастасия Александровна, к.м.н., старший лаборант кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0001-8698-5549>; anastbksh@gmail.com

Буланова Мария Игоревна, врач-гастроэнтеролог, врач-методист, Городская поликлиника №8 Департамента здравоохранения Москвы; 119454, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-6455-7778?lang=ru>; bulanovadoc@yandex.ru

Скибина Юлия Сергеевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Поликлиника №2 Управления делами Президента РФ; 119146, Россия, Москва, ул. 2-я Фрунзенская, д. 4, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3946-4983>; skibina.julia@yandex.ru

Иневатова Виктория Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, «Айдиклиник»; 142304, Россия, Московская обл., Чехов, ул. Гагарина, д. 37; <https://orcid.org/0000-0002-9678-342X>; vinevatova@mail.ru

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

Information about the authors:

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, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

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

Leonid V. Maslovskii, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor 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, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Anastasia A. Frolova, Cand. Sci. (Med.), Senior Laboratory Assistant at 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/0000-0001-8698-5549>; anastbksh@gmail.com

Maria I. Bulanova, Gastroenterologist, Methodologist, City Polyclinic No. 8; 30, Vernadsky Ave., Moscow, 119454, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6455-7778>; bulanovadoc@yandex.ru

Julia S. Skibina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Polyclinic No. 2 for Presidential Affairs of the Russian Federation; 4, Bldg. 1, 2nd Frunzenskaya St., Moscow, 119146, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3946-4983>; skibina.julia@yandex.ru

Igor V. Zverkov, Dr. Sci. (Med.), Professor 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, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6210-8955>; prof.igor.zverkov@mail.ru

Victoria S. Inevatova, Gastroenterologist, Idiclinic; 37, Gagarin St., Chekhov, Moscow Region, 142304, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9678-342X>; vinevatova@mail.ru

Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение

М.В. Маевская, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

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

Резюме

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – природная гидрофильная желчная кислота, которая у человека присутствует в виде незначительной доли от общего количества желчных кислот (5%). Ее уникальные свойства лежат в основе применения при ряде заболеваний печени в качестве терапии первой линии. Способность УДХК снижать секрецию холестерина в желчь, образовывать смешанные мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина и взаимодействовать с многофункциональными ядерными рецепторами активно используется в лечении и профилактике желчнокаменной болезни. УДХК обладает способностью стимулировать гепатобилиарную секрецию, способствует секреции холянгиоцитами бикарбоната, что актуально для пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). УДХК активирует белки-транспортёры, такие как экспортная помпа желчных кислот (BSEP), протеин мультирезистентности 2 (MRP2) – переносчик конъюгатов, анионный обменник 2-го типа (AE2), и способствует их перемещению к каналикулярной мембране клеток. УДХК действует как плейотропный агент, играющий уникальную роль в модуляции классического митохондриального пути апоптоза в различных типах клеток. Двойные молекулярные связи УДХК служат ловушкой для свободных радикалов, что подавляет процессы перекисного окисления липидов. Способность УДХК встраиваться в мембраны митохондрий приводит к подавлению активности митохондриальных оксидазных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона. УДХК активирует аутофагию и способствует выведению токсичных жирных кислот из гепатоцитов, уменьшая стеатоз печени, оказывает противовоспалительное и антифибротическое действие. Описаны ее иммуномодулирующий и антиканцерогенный эффекты. УДХК включена в международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с различными формами заболеваний печени (ПБХ, ПСХ, внутрипеченочный холестаз беременных, лекарственный холестаз, алкогольная болезнь печени с холестатическим компонентом), желчнокаменной болезнью, муковисцидозом. В фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени УДХК является единственным препаратом, который обладает двунаправленным действием на печень и кардиометаболические риски.

Ключевые слова: механизм действия, апоптоз, аутофагия, цитопротекция, иммуномодуляция, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, клинические рекомендации

Для цитирования: Маевская М.В. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение. *Медицинский совет*. 2023;17(8):96–105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications

Marina V. Maevskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

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

Abstract

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a natural hydrophilic bile acid, which is present in humans as a small fraction of the total amount of bile acids (5%). Its unique properties underlie its use in a number of liver diseases as a first-line therapy. The ability of UDCA to reduce the secretion of cholesterol into bile, form mixed micelles (liquid crystals) with cholesterol molecules and interact with multifunctional nuclear receptors, are actively used in the treatment and prevention of cholelithiasis. UDCA has the ability to stimulate hepatobiliary secretion, promotes the secretion of bicarbonate by cholangiocytes, which is relevant for patients with primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). UDCA activates transporter proteins such as bile acid export pump (BSEP), multiresistance protein 2 (MRP2) – conjugates transporter, type 2 anion exchanger (AE2), and promotes their movement to the canalicular membrane of cells. UDCA acts as a pleiotropic agent that plays a unique role in modulating the classical mitochondrial pathway of apoptosis in various cell types. Double molecular bonds of UDCA serve as a trap for free radicals, which suppresses the processes of lipid peroxidation. The ability of UDCA to penetrate into mitochondrial membranes leads to suppression of the activity of mitochondrial oxidase enzymes responsible for the production of superoxide anion. UDCA activates autophagy and promotes the elimination of toxic fatty acids from hepatocytes, reducing liver steatosis, UDCA has anti-inflammatory, antifibrotic, immunomodulatory and anticarcinogenic effects. UDCA is included in international and Russian clinical guidelines for the treatment of patients with various liver diseases (PBC, PSC, intrahepatic cholestasis of pregnancy, drug-induced cholestasis, alcoholic liver disease with cholestatic component), cholelithiasis, cystic fibrosis. In the pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease, UDCA is the only drug that has a bi-directional effect on the liver and cardiovascular system.

Keywords: ursodeoxycholic acid, mechanism of action, apoptosis, autophagy, cytoprotection, immunomodulation, cholestasis, non-alcoholic fatty liver disease, clinical guidelines

For citation: Maevskaya M.V. Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(8):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как только появились первые письменные медицинские документы, в них стала упоминаться медвежья желчь. Ветхий завет, классика тибетской медицины, китайские и корейские трактаты – все в один голос заявляли о пользе медвежьей желчи в лечении самых разнообразных заболеваний. Все дело заключалось в одном из ее компонентов – урсодезоксихолевой кислоте, которая есть у всех млекопитающих. Ее концентрация в желчи медведя оказалась самой высокой. Примерно 50 лет тому назад в науке произошло событие, которое дало шансы медведям на более долгую и счастливую жизнь. В Японии ученые сумели синтезировать искусственную медвежью желчь и создать лекарственный препарат под названием «урсодезоксихолевая кислота» (УДХК). С тех пор было открыто много ее замечательных свойств, проведено и продолжает проводиться большое количество клинических и экспериментальных исследований, а сам препарат производят в Европе, Азии и России. Она занимает лидирующее место в лечении целого ряда заболеваний печени и не только. УДХК успешно применяется при первичном билиарном холангите, неалкогольной жировой болезни печени, желчнокаменной болезни, внутрипеченочном холестазе беременных, первичном склерозирующем холангите, муковисцидозе. Стало известно, что для УДХК есть место при раке толстой кишки, она входит в состав терапии некоторых неврологических, глазных и сердечно-сосудистых заболеваний.

В основе эффективности УДХК лежат уникальные свойства: способность влиять на литогенность желчи, модулировать аутофагию и апоптоз, служить агонистом для ядерных и мембранных рецепторов, регулирующих углеводный и липидный обмен; влиять на кишечную микробиоту и т. д.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И СПЕКТР КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

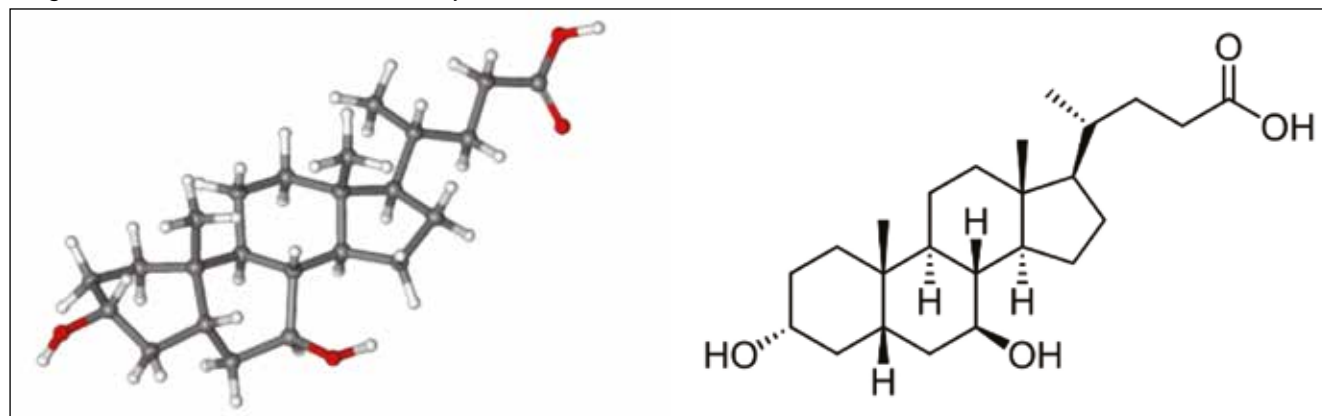
УДХК – это природная гидрофильная желчная кислота (рис. 1), она синтезируется из холестерина, у человека присутствует в виде незначительной доли от общего количества желчных кислот (5%). Пероральный прием УДХК увеличивает ее фракцию в желчи, эффект зависит от дозы и длительности применения. В результате со временем УДХК становится основным компонентом желчи, замещая/вытесняя токсичные концентрации эндогенных гидрофобных желчных кислот, которые накапливаются при определенных заболеваниях печени. После перорального приема большая часть УДХК всасывается путем пассивной диффузии и попадает в печень, где конъюгируется с глицином или таурином, далее конъюгаты УДХК с желчью секретируются в кишечник, где реабсорбируются преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки путем активного транспорта с помощью апикального натрий-зависимого транспортера желчных солей (ASBT). Таким образом, конъюгаты УДХК, подобно эндогенным солям желчных кислот, подвергаются эффективной энтерогепатической циркуляции. Та часть УДХК и ее конъюгатов, которые не всасываются в тонком кишечнике, попадает в толстую кишку, там подвергается бактериальному превращению в нерастворимую литохолевую кислоту, которая выводится с калом.

При назначении УДХК в лечебных целях ее конъюгаты считаются активной формой данного соединения, неконъюгированная УДХК обнаруживается в незначительных количествах в желчи и в системном кровотоке. Важно, что клиническая эффективность зависит именно от общей суточной дозы УДХК¹.

¹ Ursodiol Prescribing Information. Available at: <https://www.drugs.com/pro/ursodiol.html#s-34067-9>.

● **Рисунок 1.** Структура молекулы урсодезоксихолевой кислоты

● **Figure 1.** Molecular structure of ursodeoxycholic acid



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: МЕХАНИЗМ ЛИТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛЕНИЕ И АПОПТОЗ

Много лет назад стало известно, что УДХК обладает литолитическим действием. Происходит это благодаря ее способности повышать гидрофильность общего пула желчных кислот. Это реализуется через способность УДХК снижать секрецию холестерина в желчь, образовывать смешанные мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина (рис. 2) и взаимодействовать с многофункциональными ядерными рецепторами, в частности с фарнезоподобным X рецептором (FXR), который увеличивает секрецию и уменьшает всасывание желчных кислот. Данные качества УДХК активно используются в лечении и профилактике желчнокаменной болезни.

УДХК обладает способностью стимулировать гепатобилиарную секрецию. Этот феномен очень актуален для пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). При данных заболеваниях количество и активность белков-переносчиков на базолатеральной, и особенно каналькулярной, мембране печеночных клеток играют критическую роль. УДХК активирует такие транспортеры, как экспортная помпа желчных кислот (BSEP), протеин мультирезистентности 2 (MRP2) – переносчик конъюгатов, анионный обменник 2-го типа (AE2). При холестазах, помимо количества и активности мембранных белков-переносчиков, возникает еще одна проблема: их доставка на мембрану. УДХК, конъюгированная с таурином, активирует сложную сеть сигналов, которые, в свою очередь, стимулируют гепатобилиарный везикулярный экзоцитоз и внедрение белков-переносчиков в каналькулярную мембрану гепатоцита. Активность УДХК проявляется и в отношении переносчиков базолатеральной мембраны, препарат стимулирует основной базолатеральный насос для экспорта желчных кислот MRP4. Все это способствует тому, что перегруженные в условиях холестаза гепатоциты получают возможность элиминировать потенциально токсичные конъюгаты гидрофобных желчных кислот [1].

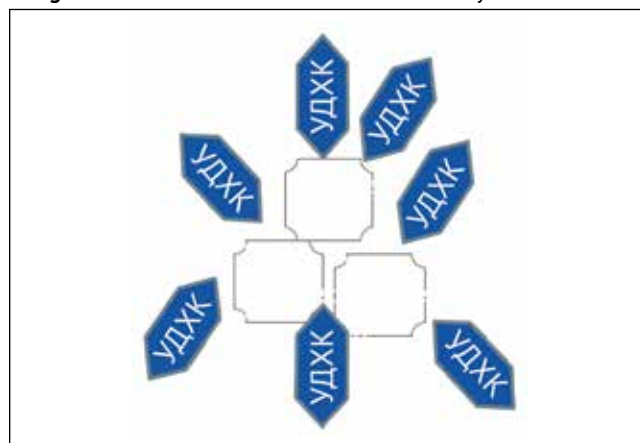
Хорошо известный феномен – способность УДХК модулировать апоптоз. Апоптотическая гибель клеток – это строго регулируемый и жизненно важный биологический процесс. Чрезмерный апоптоз может привести к истощению Т-клеток, нейродегенеративным заболеваниям или гепатоцеллюлярной дегенерации, тогда как замедление апоптоза способствует онкогенезу, аутоиммунным процессам и хроническим инфекциям.

Клетки, погибающие в результате апоптоза, претерпевают ряд морфологических и биохимических изменений: конденсация хроматина, сокращение цитоплазмы, потеря потенциала митохондриальной мембраны, фрагментация ДНК и т. д. В результате образуются апоптотические тельца, которые удаляются преимущественно резидентными макрофагами [2].

Апоптоз реализуется несколькими молекулярными путями. Лучше всего охарактеризованы внутренний

● **Рисунок 2.** Мицелла холестерина с урсодезоксихолевой кислотой

● **Figure 2.** Cholesterol micelle with ursodeoxycholic acid



Примечание. В центре мицеллы находятся молекулы холестерина, снаружи – гидрофильные молекулы урсодезоксихолевой кислоты.

(митохондриальный) путь и внешний путь, который активируется рецепторами смерти на клеточной мембране.

Внутренний (митохондриальный) путь апоптоза запускается внутриклеточным стрессом, что приводит к повышению проницаемости митохондриальной мембраны и нарушению ее потенциала, чему способствуют проапоптотические мембранные белки – члены семейства Bcl-2. Эти изменения завершаются активацией каспаз и в конечном итоге гибелью клеток.

Внешний (рецепторный) путь апоптоза запускается лиганд-индуцированной активацией рецепторов смерти на поверхности клетки с последующим привлечением и олигомеризацией внутриклеточных адаптерных молекул. Рецепторы смерти представляют собой трансмембранные белки типа 1, принадлежащие к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), и включают рецептор TNF-1, CD95/Fas, рецепторы 1 и 2 TRAIL (лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF) и рецепторы смерти 3 и 6. Внешний и внутренний апоптотические пути могут взаимодействовать друг с другом, как это происходит на гепатоцитах, когда апоптотический каскад полностью зависит от его амплификации митохондриями.

Гидрофобные желчные кислоты способствуют апоптозу как путем прямой активации рецепторов смерти, так и за счет индукции окислительного повреждения и митохондриальной дисфункции. Интересно, что желчные кислоты способны подавлять собственную цитотоксичность, запуская сигналы выживания, которые эволюционировали для защиты клеток от патологического апоптоза и включают ядерный фактор κB (NF- κB), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK).

В настоящее время доказано, что регуляция апоптоза клеток печени – одно из основных свойств УДХК, наряду с защитой холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот и стимуляцией нарушенной секреции желчи.

Защитная функция УДХК служит результатом скоординированного процесса, включающего несколько эффектов,

таких как предотвращение образования активных форм кислорода и транслокация проапоптотического белка Вах из цитозоля в митохондрии, а также укрепление целостности митохондриальной мембраны. УДХК действует как плейотропный агент, играющий уникальную роль в модуляции классического митохондриального пути апоптоза в различных типах клеток (рис. 3) [2].

Показано, что УДХК обнаруживается в ядрах клеток, где может регулировать экспрессию генов, взаимодействуя напрямую с хроматином или альтернативно посредством взаимодействия с ядерными белками, такими как факторы транскрипции. Исследования на микрочипах показали, что УДХК сама по себе модулирует экспрессию по крайней мере 96 генов в первичных гепатоцитах крысы, большинство из которых участвует в апоптозе и регуляции клеточного цикла [3]. Подавление апоптоза УДХК также включает модуляцию других факторов транскрипции, таких как E2F-1 и p53, независимо от ее воздействия на митохондрии и/или каспазы [4]. Интересно отметить, что УДХК обладает способностью подавлять путь NF-κB и последующую экспрессию цитокинов

посредством активации рецептора глюкокортикоидов (GR), тем самым оказывая противовоспалительное действие на клетки печени [5]. Структура молекулы УДХК (рис. 1) такова, что ее двойные молекулярные связи служат ловушкой для свободных радикалов, что подавляет процессы перекисного окисления липидов. В частности, способность УДХК встраиваться в мембраны митохондрий приводит к подавлению активности митохондриальных оксидантных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона.

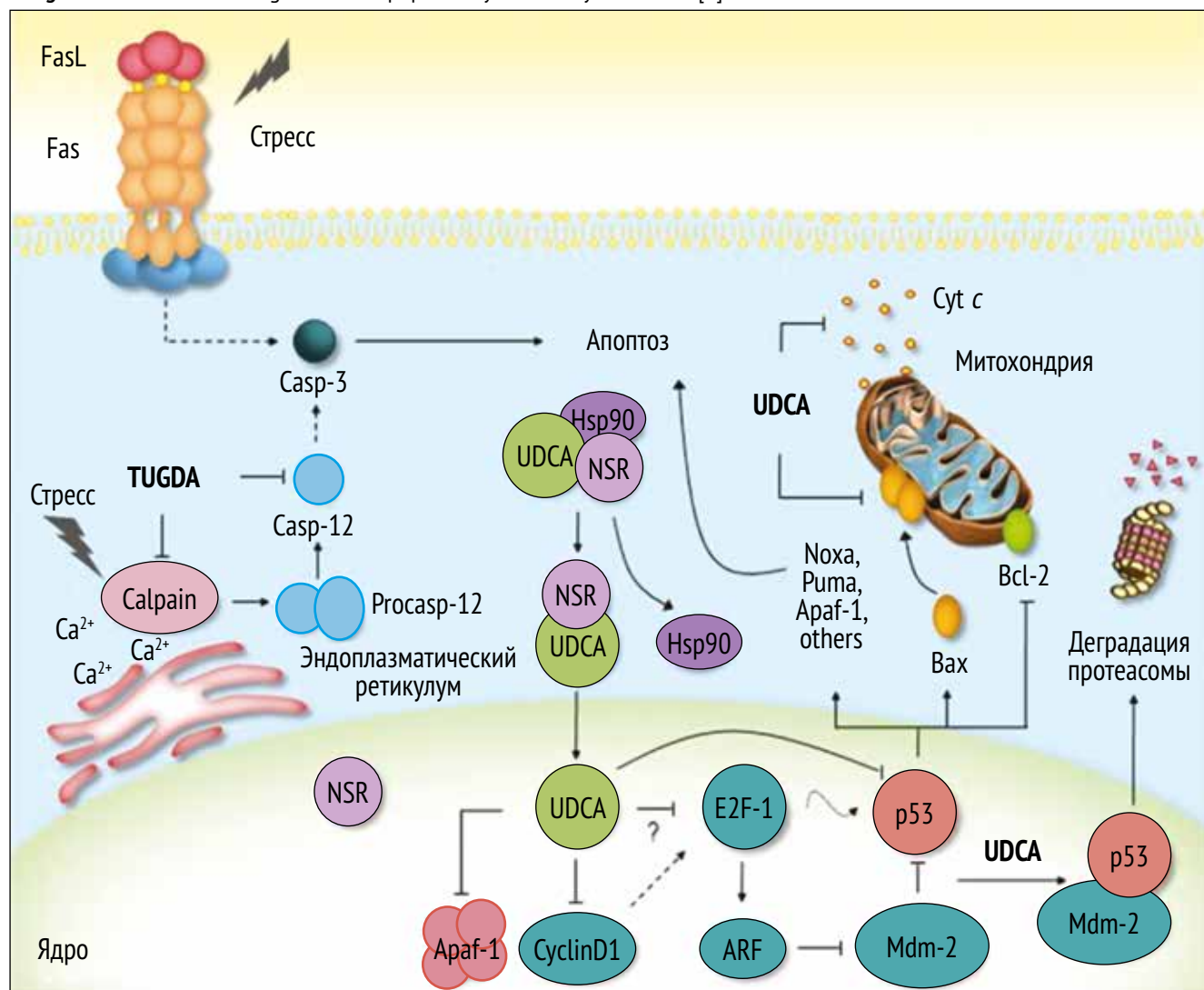
УДХК обладает защитным действием на холангиоциты, стимулируя ими секрецию бикарбоната (HCO_3^-) и стабилизируя «бикарбонатный зонтик», который защищает эти клетки от повреждений желчными кислотами [1, 6].

Происходит это через Ca^{2+} -зависимые механизмы посредством активации Ca^{2+} -зависимого хлорного ионного канала, отличного от трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [1].

Описанные свойства УДХК нашли свое отражение в ее клиническом применении.

● **Рисунок 3.** Механизм регуляции апоптоза с участием урсодезоксихолевой кислоты [2]

● **Figure 3.** Mechanism of regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid [2]



Известно, что для растворения билиарного сладжа и холестериновых камней УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг массы тела курсом на 6–12 мес. и до полного растворения камней. Если камни в желчном пузыре не уменьшаются в размерах после 12 мес. лечения, УДХК следует отменить. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЖКБ наибольшая частота растворения (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгеногегативными камнями [7]. Подробности можно узнать из инструкции к Урсосу® – одному из наиболее надежных лекарственных препаратов УДХК². Международные источники при этом в качестве единственного противопоказания к назначению УДХК рассматривают только полную билиарную обструкцию³, что вполне рационально. УДХК не относится к категории холекинетиков и не повышает риск развития у пациентов билиарной колики.

Среди хронических, прогрессирующих холестатических заболеваний печени у взрослых чаще всего встречается первичный билиарный холангит (ПБХ). В многочисленных исследованиях и метаанализах было показано, что УДХК улучшает биохимические параметры этих пациентов, включая суррогатные маркеры прогноза; останавливает гистологическое прогрессирование заболевания и продлевает выживаемость без трансплантации печени.

В настоящее время УДХК считается терапией первой линии ПБХ и входит в международные и российские клинические рекомендации [8–10].

УДХК продолжает применяться при ПСХ – редком прогрессирующем холестатическом заболевании неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс билиарного дерева. ПСХ часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенты находятся в группе риска развития холангиоцеллюлярной карциномы и рака толстой кишки.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени по ведению больных с ПСХ от 2022 г. УДХК назначается этим пациентам в дозе 15–20 мг/кг массы тела для улучшения сыровоточных печеночных тестов и суррогатных маркеров прогноза [11].

Среди транзиторных холестатических расстройств у взрослых особое значение имеет внутрпеченочный холестаз беременных (ВХБ) – заболевание, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2–3 нед. после родоразрешения. Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода).

УДХК относится к препаратам первой линии терапии этого заболевания, назначается в дозе 10–15 мг/кг массы

тела. Терапия обычно продолжается до родоразрешения или до разрешения холестаза в послеродовом периоде. Применение УДХК приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению лабораторных показателей у матери в течение нескольких дней в 67–80% случаев. Механизм действия связан с замещением пула гидрофобных желчных кислот в желчи, что уменьшает токсическое повреждение мембран гепатоцитов, усиливает транспорт желчных кислот от плода в плаценте. Метаанализ, включивший 12 рандомизированных клинических исследований с участием 662 беременных, показал эффективность и безопасность УДХК и снижение неблагоприятных эффектов на организмы матери и плода. Другой метаанализ на основании обобщенных данных выявил тотальное исчезновение зуда под влиянием УДХК (ОШ = 0,23; 95% ДИ 0,13–0,55), снижение зуда (ОШ = 0,27; 95% ДИ 0,10–0,50), а также снижение уровней АЛТ, АСТ и общих желчных кислот по сравнению с контролем (группы плацебо, принимавшие секвестранты желчных кислот, дексаметазон, адеметионин, или нелеченные беременные). Хороший профиль безопасности препарата при недостаточной эффективности стандартной дозы позволяет увеличить ее до 25 мг/кг массы тела [12].

УДХК часто назначается при лекарственно-индуцированном холестазе. Согласно международным рекомендациям от 2022 г. ее доза составляет 10–15 мг/кг массы тела, а кожный зуд служит основным клиническим показанием [13].

Мутации в гене CFTR приводят к развитию муковисцидоза – заболевания, вовлекающего в патологический процесс ряд систем, в т. ч. билиарную. При этом заболевании также успешно используется УДХК. Данный раздел входит в клинические рекомендации МЗ РФ по ведению пациентов с муковисцидозом [14].

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: АКТИВАЦИЯ АУТОФАГИИ ПЕЧЕНОЧНЫМИ КЛЕТКАМИ

Аутофагия – внутриклеточный путь, ответственный за доставку клеточного материала, как собственного, так и чужеродного, в лизосомы для его деградации. После лизосомной деградации клеточный материал перерабатывается в строительные блоки и транспортируется обратно в цитоплазму для дальнейшего использования. Происходит это следующим образом: двойные мембранные структуры (фагофоры) удлиняются, охватывают клеточный материал и, наконец, закрываются, образуя пузырьки – аутофагосомы. Непосредственная связь аутофагии с апоптозом делает ее важным игроком в клеточной жизни и смерти.

Базальные уровни аутофагии контролируют клеточный гомеостаз. Недавние исследования демонстрируют молекулярные механизмы взаимодействия между аутофагией и апоптозом через белки Bcl-2, Bcl-xL, Beclin-1. Beclin-1 регулирует аутофагию и может способствовать выживанию клетки в условиях стресса, белок Bcl-2 регулирует апоптоз, реализующийся по митохондриальному пути. Комплекс белков Bcl-2/Beclin-1 может

² Инструкция по применению для Урсосана. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/ursosan_877.

³ Available at: <https://www.drugs.com/pro/ursodiol.html#s-34067-9>.

предотвращать такие уровни аутофагии, которые способствуют гибели клеток [15]. Важную роль в этом процессе играют внутриклеточные мессенджеры, в частности ион кальция Ca^{2+} , он регулирует множество физиологических и патологических функций, включая аутофагию. Ca^{2+} -индуцированная аутофагия реализуется через сигнальный путь, включающий CaMKK- β (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase β – кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа β), AMPK (AMP – Activated Protein Kinase – АМФ-активируемая протеинкиназа) и mTOR (мишень рапамицина для млекопитающих). Клеточный стресс, в частности стеатоз – накопление в гепатоците триглицеридов и свободных жирных кислот, нарушает работу этих сложных механизмов.

Определенные заболевания, например стеатоз в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциированы с низким уровнем АТФ в гепатоцитах и повышенным оборотом нуклеотидов, что приводит к значительному образованию аденозинмонофосфата (АМФ) – производного АТФ. При увеличении содержания в клетке АМФ активируется протеинкиназа, участвующая в энергетическом балансе гепатоцита, – AMPK. На сегодняшний день доказано, что ее активность снижена при стеатозе печени, а полное подавление активности данного фермента ассоциировано с накоплением жира в гепатоците.

Как функционирует AMPK? Она модулирует печеночный липогенез посредством нескольких механизмов: фосфорилирования (и инактивации) факторов транскрипции SREBP-1c (фактор транскрипции 1, связывающий регуляторный элемент стерола, индуцирует экспрессию семейства генов, участвующих в утилизации глюкозы и синтезе жирных кислот; играет роль в развитии стеатоза печени), SREBP-2 (фактор транскрипции 2 – ключевой регулятор обмена холестерина, активация гена SREBP-2 приводит к увеличению захвата и синтеза холестерина), а также ChREBP (углеводреагирующий элемент – связывающий белок в жировой ткани, индуцирует липогенез *de novo* из глюкозы в ответ на поступление глюкозы в адипоциты, в печени индукция ChREBP глюкозой способствует гликолизу и липогенезу, играет роль в развитии СД2, дислипидемии, стеатоза печени). В исследованиях было показано, что агонисты AMPK обладают защитным действием при стеатозе печени [16–18].

УДХК участвует в энергетическом балансе гепатоцита и действует именно через AMPK, способствуя ее активации через комплекс Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax и частично препятствуя соединению AMPK с ее селективным ингибитором, который носит название Compound C (дорсоморфин). Таким образом, УДХК модулирует аутофагию за счет активации AMPK и препятствует апоптозу, как это было описано выше, что дает возможность гепатоциту избавиться от избытка жирных кислот и предотвратить его гибель.

Желчные кислоты реализуют свою функциональную активность через фарнезоидный ядерный X рецептор (FXR) и мембранный белок GPBAR1. УДХК служит лигандом GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1), еще его называют TGR5 – мембранный белок желчных

кислот, участвующий в метаболизме липидов, глюкозы и энергетическом обмене. Активация TGR5 уменьшает стеатоз печени, улучшает метаболизм глюкозы и снижает активность макрофагов, влияя на воспаление [19]. В исследованиях последних лет было показано, что УДХК как лиганд TGR5 уменьшает стеатоз печени в экспериментальной модели [20]. В исследовании 2022 г. [21] анализировалась эффективность УДХК и ее модифицированной формы пог-УДХК в лечении животной модели НАЖБП. Было доказано, что УДХК способствует профилактике как стеатоза, так и фиброза, не оказывая существенного влияния на баллонную дегенерацию гепатоцитов. УДХК способствовала уменьшению липогенеза в печени, повышала чувствительность тканей к инсулину. Введение УДХК *in vivo* восстанавливает синтез желчных кислот и способствует сдвигу в сторону тех их видов, которые служат агонистами GPBAR1. Описанные свойства УДХК легли в основу ее применения при НАЖБП, которая представляет собой серьезную проблему для всего мира и РФ, особенно в аспекте своей мультисистемности и увеличения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, особенно на стадии стеатоза как наиболее распространенной формы данного заболевания печени.

Еще в 1996 г. в исследование J. Laurin, K.D. Lindor длительностью 12 мес. [22] было включено 40 пациентов с гистологически доказанным НАСГ и парными биопсиями печени. В нем 24 пациента из 40 в течение 12 мес. получали УДХК в суточной дозе 13–15 мг/кг массы тела, 16 пациентов с исходной гипертриглицеридемией получали клофибрат в дозе 2 г/сут. Через год пациенты из группы УДХК продемонстрировали статистически значимое гистологическое уменьшение степени выраженности стеатоза печени и снижение уровня тестов печеночной панели (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), для группы лечения клофибратом такой динамики не отмечено.

Хороший профиль безопасности УДХК дал возможность протестировать ее высокие дозы в лечении НАЖБП. V. Ratziu et al. в 2011 г. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности УДХК в дозе 28–35 мг/кг в день у 126 пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и повышенным уровнем АЛТ. Эффективность оценивалась по снижению/нормализации АЛТ, динамике сывороточных маркеров фиброза и воспаления. Оказалось, что УДХК в высоких дозах в течение 12 мес. лечения приводила к снижению уровня АЛТ на 28,3% в сравнении с плацебо – 1,6% ($p < 0,001$). В конце исследования нормальный уровень АЛТ был у каждого пятого пациента и только в 4,8% в группе плацебо ($p = 0,003$). Полученные результаты не зависели от динамики массы тела пациентов. Согласно значению FibroTest® (патентованный сывороточный маркер фиброза) высокие дозы УДХК демонстрировали хороший антифибротический эффект ($p < 0,001$) в сравнении с плацебо. Актуально отметить улучшение гликемического контроля в этом исследовании и уменьшение инсулинорезистентности, а эти

параметры напрямую связаны со степенью выраженности стеатоза печени и могут косвенно судить о его уменьшении. Проблем с безопасностью в этой популяции не было [23].

Важно отметить о существовании метаанализов на тему эффективности УДХК при НАЖБП, последний из них датирован 2022 г.

В метаанализ, выполненный Z. Xiang, вошло 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1 160 пациентов с НАЖБП. Из этих 12 исследований в 7 проводилась монотерапия УДХК, в 5 исследованиях УДХК комбинировалась с витамином Е, фосфатидилхолином, силимарином, глицирризиновой кислотой, тиопропином. Длительность лечения варьировала от 3 до 24 мес. В результате метаанализа показано, что монотерапия УДХК в пяти исследованиях улучшала печеночные тесты (АЛТ, АСТ, ГГТ), в двух приводила к уменьшению стеатоза и фиброза. У пациентов, принимавших УДХК в дозе 28–35 мг/кг/сут, выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина. Таким образом, УДХК эффективна в лечении НАЖБП как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами на стадии стеатоза и стеатогепатита [24].

В 2020 г. опубликован метаанализ эффективности УДХК при НАЖБП с учетом характеристики популяции пациентов в исследованиях (Азия, Европа, Америка), их возраста (старше или моложе 50 лет) и длительности терапии УДХК (>6 мес. или <6 мес.). В результате метаанализа было показано достоверное влияние УДХК на снижение АЛТ, этот эффект более выражен при длительном применении препарата (более 6 мес.) и был ярче у пациентов старше 50 лет [25].

В 2022 г. был опубликован метаанализ эффективности УДХК в лечении НАСГ с включением 8 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до 1 января 2022 г., с 655 участниками. Использовались базы данных PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane и др. Forest plot-анализ показал, что применение УДХК достоверно снижало концентрации АЛТ и ГГТП без значительного влияния на антропометрические данные пациента. Эти результаты говорят об эффективности УДХК при НАЖБП, в частности, о пользе уменьшения стеатоза печени, о чем косвенно свидетельствует снижение ГГТП [26].

Серьезным шагом в аспекте клинического применения УДХК стало понимание того, что данный препарат оказывает не только гепатотропное, но и кардиотропное действие, что дает основания для его применения в лечении раннего атеросклероза и его профилактике. Эти свойства УДХК изучены О. Coskin в очень важном проспективном исследовании с включением 30 больных с гистологически доказанным НАСГ и 25 здоровых лиц контрольной группы. Пациенты с НАСГ в течение 6 мес. получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут. До назначения лечения и после его окончания исследовались следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), объем талии, инсулинорезистентность посредством НОМА-теста, липидный профиль, апополипротеин А1 (Аpo1),

аполипопротеин В, отношение аpo В/А1, ТКМ сонных артерий. В результате исследования продемонстрировано снижение значений сывороточных трансаминаз, достоверное уменьшение инсулинорезистентности (динамика НОМА: от $3,4 \pm 1,89$ до $2,06 \pm 1,68$ ($p < 0,001$), достоверное повышение уровня ЛПВП ($42,9 \pm 7,1$ vs. $45,5 \pm 9,8$; $p = 0,037$), достоверное повышение уровня Аpo1 ($127,6 \pm 17,7$ vs. $135,9 \pm 22,2$; $p = 0,02$), достоверное уменьшение ТКМ сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ vs. $0,47 \pm 0,12$; $p = 0,001$), показана тенденция к снижению отношения АpoВ/А1 [27]. Результаты этого исследования легли в основу проспективного наблюдательного мультицентрового несравнительного исследования «УСПЕХ» [28], выполненного в условиях реальной клинической практики. Цель исследования – оценить влияние УДХК на стеатоз, воспаление и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных НАЖБП.

В исследование были включены 139 больных НАЖБП, которые получали 15 мг/кг УДХК (Урсосан®) в сутки на протяжении 24 нед. До начала и после окончания исследования были определены показатели функции печени и липидного обмена, индекс стеатоза печени FLI, ТКМ сонных артерий, рассчитан сердечно-сосудистый риск по калькулятору ASCVD 2013. На фоне применения УДХК у больных НАЖБП наблюдалось снижение активности АЛТ ($p < 0,001$), АСТ ($p < 0,001$), ГГТП ($p < 0,001$), концентрации общего холестерина ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$) в крови, индекса стеатоза печени FLI ($p < 0,001$). Кроме того, у женщин также снизился показатель ТКМ ($p = 0,048$) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 ($p = 0,022$).

Было показано, что применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению стеатоза печени, активности воспаления, улучшает показатели липидного обмена и обладает антиатерогенными свойствами. На фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Никто из участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию, поэтому представленные положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам УДХК. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных тестов была наиболее выраженной в течение первых 12 нед. лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследования. Таким образом, у пациентов с НАЖБП применение УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и фиброза печени; оказывает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению ТКМ.

В настоящее время УДХК вошла в клинические рекомендации по лечению НАЖБП у взрослых и успешно применяется в клинической практике, воздействуя сразу на две основные цели лечения этой категории пациентов: уменьшает стеатоз печени, воспаление и предотвращает прогрессирование НАЖБП, а также уменьшает проявления

атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и снижает 10-летний риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [29].

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ

В развитии онкологических заболеваний, например колоректального рака, большое значение имеет сигнальный путь Hippo/YAP. Известно, что желчные кислоты могут его активировать, способствуя онкогенезу и прогрессированию опухолей. УДХК модулирует активность этого сигнального пути через ось TGR5-YAP, таким образом, оказывая антиканцерогенное действие. Этот важный аспект нормального метаболизма желчных кислот у онкологических пациентов дает возможность терапевтического применения УДХК и в данной области [30]. Есть сведения о том, что УДХК влияет на сигнальный путь p53, что также приводит к антиканцерогенному эффекту [2].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

УДХК уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости: HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах, что приводит к уменьшению сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает «атаку» иммунокомпетентными клетками, в первую очередь иммуноглобулинами класса М, клеток печени и продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1, 6 и интерферона-гамма [31].

АНТИФИБРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Известно, что хроническое воспаление и клеточная смерть стимулируют печеночные stellate клетки к фиброгенезу посредством высвобождения провоспалительных цитокинов. Серьезную роль в этом процессе играют иммунокомпетентные клетки, которые рекрутируются в зону воспаления. Ядерные рецепторы, в частности фарнезоидный X рецептор, также делают вклад в процесс фиброгенеза. Антифибротическое действие УДХК реализуется через уменьшение воспаления, что находит четкое отражение в лечении пациентов с ПБХ: гистологический ответ в виде стабилизации процесса, улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни без трансплантации печени [32], иммуномодуляцию и снижение циркулирующих провоспалительных цитокинов, через активацию ядерных рецепторов (FXR, GR) [33].

ПЕРСПЕКТИВЫ: АНТИАПОПТОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Способность УДХК и ее конъюгатов модулировать апоптоз распространяется не только на гепатоциты. В этом аспекте большой интерес представляет изучение нейродегенеративных заболеваний, при которых вследствие различных воздействий индуцируется процесс апоптоза нейронов. Примером служат болезнь Альцгеймера,

семейная амилоидная полинейропатия. В последнем случае на экспериментальной модели была показана способность конъюгата УДХК с таурином уменьшать агрегаты транстиретина – предшественника амилоида. Также есть экспериментальные данные о ее применении при болезни Паркинсона [34].

Антиапоптотическая роль конъюгата УДХК с таурином продемонстрирована в экспериментальной модели транзиторной очаговой ишемии головного мозга [35]. Его введение уменьшало объем инфаркта примерно на 50%, модулировало уровни апоптоза и ингибировало нейрорегуляторные нарушения. Кроме того, конъюгат УДХК с таурином был способен снижать степень повреждения головного мозга и улучшать неврологические показатели путем сохранения стабильности митохондриальных мембран и ингибирования активации каспазы в модели геморрагического инсульта, индуцированного коллагеназой [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальные свойства УДХК, ее плейотропные эффекты можно суммировать следующим образом:

- УДХК оказывает цитопротективный эффект. В его основе лежит способность молекулы защищать гепатоциты и холангиоциты от повреждения гидрофобными желчными кислотами. УДХК обеспечивает сохранение клеточных структур, включая плазматические мембраны и митохондрии, одновременно стимулируя антиапоптотические пути. Кроме того, УДХК может препятствовать выработке клетками Купфера – резидентными макрофагами в печени – активных форм кислорода, тем самым снижая уровень окислительного стресса в гепатоцитах.

- Антихолестатический и антилитогенный эффекты УДХК. УДХК оказывает свое лечебное действие при различных холестатических расстройствах преимущественно на уровне гепатоцитов и холангиоцитов. Она стимулирует синтез и встраивание белков-переносчиков в мембрану печеночных клеток, оказывает антиапоптотическое действие в гепатоцитах на уровне митохондрий, защищает холангиоциты от токсического воздействия эндогенных желчных кислот, делая желчь менее токсичной и модифицируя образование мицелл. УДХК стимулирует нарушенную холангиоцелочную секрецию хлоридных и бикарбонатных анионов посредством транскрипционных и посттранскрипционных механизмов.

- УДХК – сигнальная молекула, которая посредством сложных молекулярных путей способствует нормальному гомеостазу клетки, нормализации липидного и углеводного обмена.

- УДХК активирует аутофагию и способствует выведению токсичных жирных кислот из гепатоцитов, уменьшая стеатоз.

- УДХК обладает иммуномодулирующим действием, что актуально в лечении иммуноопосредованных холестатических (ПБХ, ПСХ) и других заболеваний печени.

- УДХК включена в международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с различными формами заболеваний печени (ПБХ, ПСХ, вну-

трипеченочный холестаз беременных, лекарственный холестаз, алкогольная болезнь печени с холестатическим компонентом), желчнокаменной болезнью, муковисцидозом. В фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени УДХК является единственным препаратом, который обладает двунаправленным действием на печень и сердечно-сосудистую систему. Таким образом, УДХК решает две основные задачи лечения этого заболевания:

1) уменьшает стеатоз и воспаление, предупреждает развитие и прогрессирование фиброза печени; 2) снижает кардиометаболические риски. УДХК входит в клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с НАЖБП.



Поступила / Received 29.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023
Принята в печать / Accepted 14.04.2023

Список литературы / References

- Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(6):318–328. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0521>.
- Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res*. 2009;50(9):1721–1734. <https://doi.org/10.1194/jlr.R900011-JLR200>.
- Castro R.E., Solá S., Ma X., Ramalho R.M., Kren B.T., Steer C.J., Rodrigues C.M. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid. *J Hepatol*. 2005;42:897–906. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.01.026>.
- Solá S., Ma X., Castro R.E., Kren B.T., Steer C.J., Rodrigues C.M. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor β 1-induced apoptosis of rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003;278(49):48831–48838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300468200>.
- Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N., Okamoto K., Makino Y., Nakamura T. et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF- κ B-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. *J Biol Chem*. 2001;276:47371–47378. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107098200>.
- Кузнецов Ю.Е., Лунегов А.М., Пономарев В.С., Ромашова Е.Б. Пул желчных кислот, его предикторные функции и влияние на патологии гепатобилиарной системы (обзор). *Аэронная наука Евро-Северо-Востока*. 2022;23(5):587–599. <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>.
- Kuznetsov Yu.E., Lunegov A.M., Ponomarev V.S., Romashova E.B. Pool of bile acids, its predictor functions and influence on the pathology of the hepatobiliary system (review). *Agricultural Science Euro-North-East*. 2022;23(5):587–599. (In Russ.) <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.587-599>.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(2):41–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24154160>.
- Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(2):41–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24154160>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761–806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>.
- Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Шмаков Р.Г., Протопопова Н.В. и др. *Внутрипеченочный холестаз при беременности: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1.
- Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Shmakov R.G., Protopopova N.V. et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: clinical guidelines*. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/289_1.
- Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W. et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023;77(3):1036–1065. <https://doi.org/10.1002/hep.32689>.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskiy A.S. et al. *Cystic fibrosis (mucoviscidosis): clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
- Decuypere J.P., Parys J.B., Bultynck G. Regulation of the autophagic bcl-2/beclin 1 interaction. *Cells*. 2012;1(3):284–312. <https://doi.org/10.3390/cells1030284>.
- Ferré P., Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Horm Res*. 2007;68(2):72–82. <https://doi.org/10.1159/000100426>.
- Miserez A.R., Muller P.Y., Barella L., Barella S., Staehelin H.B., Leitersdorf E. et al. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2002;164(1):15–26. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(01\)00762-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00762-6).
- Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:587189. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.587189>.
- Polis T.W., Noriega L.G., Nomura M., Auwerx J., Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis*. 2011;29(1):37–44. <https://doi.org/10.1159/000324126>.
- Carino A., Biagioli M., Marchianò S., Fiorucci C., Zampella A., Monti M.C. et al. Ursodeoxycholic acid is a GPBAR1 agonist and resets liver/intestinal FXR signaling in a model of diet-induced dysbiosis and NASH. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(10):1422–1437. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.07.006>.
- Marchianò S., Biagioli M., Roselli R., Zampella A., Di Giorgio C., Bordoni M. et al. Beneficial effects of UDCA and norUDCA in a rodent model of steatosis are linked to modulation of GPBAR1/FXR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(11):159218. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159218>.
- Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6):1464–1467. <https://doi.org/10.1002/hep.510230624>.
- Ratzliff V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C. et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
- Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(4):696–705. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29\(4\).0004](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0004).
- Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., Guo H. Efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(6):537–545. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2083605>.
- Ozel Coskun B.D., Yucsov M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yaqbasan A. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142–149. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000264>.
- Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver

- disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
 - Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
 30. Zhang H., Xu H., Zhang C., Qiulin Tang, Feng Bi. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov*. 2021;7(1):207. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00589-8>.
 31. Yoshikawa M., Tsujii T., Matsumura K., Yamao J., Matsumura Y., Kubo R. et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology*. 1992;16(2):358–364. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160213>.
 32. Goel A., Kim W.R. Natural history of primary biliary cholangitis in the ursodeoxycholic acid: Role of scoring systems. *Clin Liver Dis*. 2018;22:563–578. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.007>.
 33. Königshofer P., Brusilovskaya K., Petrenko O., Hofer B.S., Schwabl P., Trauner M., Reiberger T. Nuclear receptors in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(12):166235. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166235>.
 34. Ved R., Saha S., Westlund B., Perier C., Burnam L.G., Sluder A. et al. 2005. Similar patterns of mitochondrial vulnerability and rescue induced by genetic modification of α -synuclein, parkin and DJ-1 in *C. elegans*. *J Biol Chem*. 2005;280(52):42655–42668. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505910200>.
 35. Rodrigues C.M., Spellman S.R., Sola S., Grande A.W., Linehan-Stieers C., Low W.C., Steer C.J. Neuroprotection by a bile acid in an acute stroke model in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22:463–471. <https://doi.org/10.1097/00004647-200204000-00010>.
 36. Rodrigues C.M., Sola S., Nan Z., Castro R.E., Ribeiro P.S., Low W.C., Steer C.J. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:6087–6092. <https://doi.org/10.1073/pnas.1031632100>.

Информация об авторе:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mvmaevskaya@me.com

Information about the author:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com

Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени

И.А. Булатова¹, <https://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. Гуляева^{1✉}, <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; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, 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. По анализу показателей системы гемостаза при патологии печени в литературе встречаются разнонаправленные данные, что возможно связано с обследованием пациентов с разной степенью выраженности и этиологии процесса.

Цель. Изучить показатели гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов с неалкогольным стеатозом (НАСП) и фиброзом печени (ФП) вирусной этиологии.

Материалы и методы. Всего обследовано 64 человека, из которых в первую группу вошли 32 пациента с НАСП на фоне ожирения 1–2-й степени, средний возраст $46,3 \pm 4,3$ года (12 мужчин и 20 женщин). Вторую группу составили 22 пациента с ФП на фоне хронического гепатита С (ХГС), средний возраст $36,8 \pm 4,7$ года (12 мужчин и 10 женщин). В группу контроля включили 10 практически здоровых лиц средним возрастом $38,9 \pm 5,3$ года без патологии печени. Определяли количество тромбоцитов, агрегацию тромбоцитов с индукторами АДФ, коллагеном и ристоцетином, функциональную активность фактора Виллебранда (vWF), показатели коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза и сывороточную концентрацию васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Stat 2015».

Результаты. Индуцированная агрегация тромбоцитов при стеатозе и ФП значимо снижалась с агонистами АДФ и коллагеном на фоне нормального количества тромбоцитов. В обеих исследуемых группах найдены признаки повреждения эндотелия с тенденцией к повышению функциональной активности vWF и гиперпродукцией VEGF. Также было зарегистрировано удлинение тромбинового времени, более значимо у пациентов со стеатозом.

Заключение. Больным с НАСП и ФП на фоне ХГС свойственны нарушения в сосудисто-тромбоцитарном (повреждение эндотелия и тромбоцитопатия в виде гипокоагуляции тромбоцитов) и коагуляционном (гипокоагуляция) звеньях гемостаза.

Ключевые слова: стеатоз печени, фиброз печени, гемостаз, агрегация, дисфункция эндотелия, фактор Виллебранда

Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени. *Медицинский совет*. 2023;17(8):106–112. <https://doi.org/10.21518/ms2022-039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of the hemostasis system and markers of endothelial damage in patients with steatosis and liver fibrosis

Irina A. Bulatova¹, <https://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. Gulyaeva^{1✉}, <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. According to the analysis of indicators of the hemostasis system in liver pathology, there are multidirectional data in the literature, which may be associated with the examination of patients with varying degrees of severity and etiology of the process.

Aim. The aim of the study was to study the indicators of hemostasis and markers of endothelial damage in patients with non-alcoholic steatosis and liver fibrosis of viral etiology.

Materials and methods. A total of 64 people were examined. The first group included 32 patients with non-alcoholic liver steatosis on the background of obesity of 1–2 degrees, with an average age of 46.3 ± 4.3 years (12 men and 20 women). The second group consisted of 22 patients with liver fibrosis on the background of chronic hepatitis C (HCV) with an average age of 36.8 ± 4.7 years (12 men and 10 women). The control group included 10 practically healthy individuals with an average age of 38.9 ± 5.3 years without liver pathology. The number of platelets, platelet aggregation with ADP inducers, collagen and ristocetin, functional activity of Willebrand factor (vWF), coagulation hemostasis and fibrinolysis system, and serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined. Statistical processing of the obtained data was carried out using the program "Stat2015".

Results. Induced platelet aggregation in steatosis and liver fibrosis significantly decreased with ADP agonists and collagen against the background of a normal platelet count. In both study groups, signs of endothelial damage with a tendency to increase the functional activity of vWF and VEGF hyperproduction were found. An elongation of thrombin time was also recorded, more significantly in patients with steatosis.

Conclusion. Patients with non-alcoholic liver steatosis and liver fibrosis on the background of HCV are characterized by disorders in the vascular-platelet (endothelial damage and thrombocytopathy in the form of platelet hypocoagulation) and coagulation (hypocoagulation) links of hemostasis.

Keywords: liver steatosis, liver fibrosis, hemostasis, aggregation, endothelial dysfunction, Willebrand factor

For citation: Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Paducheva S.V. Indicators of the hemostasis and markers of endothelial damage in patients with steatosis and liver fibrosis. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(8):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-039>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре хронических заболеваний печени основная доля приходится на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и хронические вирусные гепатиты, главным механизмом прогрессирования которых является процесс фиброгенеза. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) может трансформироваться в 1-ю стадию фиброза примерно через 14 лет, а стеатогепатит – уже через 7 лет [1]. Это является стимулом для более внимательного изучения механизмов стеато- и фиброгенеза. С этих позиций интерес представляет роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в прогрессировании патологии печени. На клинических моделях было показано, что ЭД приводит к расстройствам портальной гемодинамики при хронических вирусных гепатитах, а также стеатогепатитах алкогольного и неалкогольного генеза [2–4]. Однако при клинической форме НАСП статистически значимое повышение маркеров ЭД подтверждено только в части исследований, в то время как в других исследованиях сообщается об отсутствии различий между пациентами со стеатозом и здоровыми людьми, что служит поводом для дальнейшего изучения этой темы. По одним данным концентрация васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) при НАСП и стеатогепатите была значимо выше относительно контроля, при этом отличий по VEGF между группами больных не было выявлено [5]. В другом исследовании показатели ЭД в группе больных со стеатозом не отличались от контроля, а в крови больных стеатогепатитом превышали показатели пациентов с НАСП [3].

Прогрессирование стеатоза и фиброза печени приводит к нарушению ее функций и развитию осложнений. Известно, что печень является одним из ключевых органов, обеспечивающих стабильную работу системы гемостаза. Есть данные о том, что фиброгенез в печени может поддерживаться чрезмерной активацией гемостаза. Предполагается, что снижение антитромбогенного потенциала сосудистой стенки влечет за собой усиление фиброгенеза, а ЭД может быть триггером активации тромбоцитов [6, 7].

При этом данные литературы по исследованию системы гемостаза при НАЖБП и вирусных поражениях печени достаточно противоречивые. Есть факты, что стеатоз печени сопровождается дисбалансом в системе гемостаза, повышенной активацией тромбоцитов и может способствовать развитию протромботического состояния [8–10]. При этом в других работах сообщается об отсутствии значимых изменений в количестве, активации и агрегации тромбоцитов при НАСП [11, 12]. Также имеются данные, что НАЖБП ассоциирована с развитием тромбоцитопении [13].

При поражении печени вирусного генеза происходит нарушение агрегационной способности тромбоцитов на фоне нормального или пониженного их количества и повышение активности фактора Виллебранда (vWF), D-димера и фактора VIII [14–17]. По мнению ряда исследователей, изменение параметров гемостаза коррелирует с ухудшением течения заболевания и увеличением вирусной нагрузки при хроническом гепатите С (ХГС) [15, 18, 19].

Недавно была предложена концепция, согласно которой у пациентов с патологией печени может наступить

коагуляционное равновесие за счет уменьшения свертывающих и противосвертывающих факторов [20].

Таким образом, вопросы наличия и выраженности нарушений в системе гемостаза и их взаимосвязь с ЭД при стеатозе и фиброзе печени остаются дискуссионными и требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования: изучить показатели гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов с неалкогольным стеатозом и фиброзом печени вирусной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 64 человека. В первую группу вошли 32 пациента с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) на фоне ожирения 1–2-й степени, средний возраст которых составлял $46,3 \pm 4,3$ года (12 мужчин и 20 женщин). Вторую группу составили 22 пациента с фиброзом печени (ФП) на фоне ХГС, средний возраст которых $36,8 \pm 4,7$ года (12 мужчин и 10 женщин). В группу контроля включили 10 практически здоровых лиц со средним возрастом $38,9 \pm 5,3$ года без патологии печени. Всеми участниками было подписано информированное согласие на исследование. У пациентов с ФП исследовали вирусологические и серологические маркеры вируса гепатита С, верификацию фиброза проводили методом ультразвуковой эластографии на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Стеатоз печени определяли на основании УЗИ с использованием аппарата – стационарный ультразвуковой сканер Medison CO. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста, выраженного в метрах.

Количество тромбоцитов в цельной крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M20 (BOULE MEDICAL AB, Швеция). Агрегацию тромбоцитов в плазме крови с индукторами агрегации коллагеном, ристоцетином и АДФ и функциональную активность vWF исследовали на лазерном агрегометре «Биола-230LA» (Россия) фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Оценку показателей активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена, антитромбина-111, Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводили в плазме крови на коагулометре «АПГ-04» (Россия) наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Концентрацию VEGF в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на планшетном фотометре «Stat-Fax-2100» (США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) и пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat2015». Для анализа количественных данных применялись средняя арифметическая (M) и ошибка репрезентативности

(стандартная ошибка) средней арифметической (m). При оценке статистической значимости различий (p) в независимых выборках использовалось сравнение средних (M) с помощью двухвыборочного t -критерия. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ожирение 1-й степени имели 42% пациентов с НАСП, 2-й степени – 58%. ИМТ пациентов с НАСП составил в среднем $32,6 \pm 4,3$ кг/м² и значимо превышал значения этого показателя у практически здоровых лиц – $20,8 \pm 1,1$ ($p = 0,00001$). Гепатомегалия при объективном обследовании пациентов с НАСП отмечалась у 20% лиц, телеангиэктазии – у 5%. При УЗИ у больных первой группы имелись признаки стеатоза печени: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала.

У пациентов с вирусным фиброзом ИМТ в среднем составил $25,8 \pm 2,5$ кг/м², что тоже превышало данные контроля ($p = 0,001$). Большая часть пациентов 2-й группы имели нормальную массу тела, 15% лиц – повышенную без признаков ожирения. Плотность печени по данным эластографии у больных ХГС составила в среднем $6,4 \pm 1,3$ кПа, что соответствует 1–2-й стадии ФП, гепатомегалия наблюдалась у 20% лиц, телеангиэктазии у 8%. Распределение по генотипам вируса в данной группе было следующим: 9 человек (41%) имели 1-й генотип вируса, 5 пациентов (23%) – 2-й генотип и 8 больных (36%) – 3-й генотип.

В группе практически здоровых лиц показатели агрегационной способности тромбоцитов находились в пределах референсных значений производителя НПО «РЕНАМ»: агрегационная активность тромбоцитов с АДФ – 50–80%, с коллагеном – 50–80% и ристоцетином – 55–90%. При анализе показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в группах с НАСП и вирусным ФП количество тромбоцитов значимо не отличалось от контроля ($p_{1-2} = 0,272$ и $p_{1-3} = 0,762$). В обеих группах пациентов наблюдалось значимое снижение агрегации тромбоцитов с индукцией коллагеном ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{1-3} = 0,001$) и АДФ ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{1-3} = 0,001$) в сравнении с контролем. Агрегация тромбоцитов с агонистом ристоцетином у больных вирусным ФП была значимо выше, чем у практически здоровых лиц и пациентов с НАСП ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{2-3} = 0,001$), но в пределах референсных значений производителя реагента (табл. 1).

Функциональная активность vWF у пациентов со стеатозом и фиброзом хоть и находилась в пределах референсных значений производителя набора (50–150%), но была значимо выше, чем в контроле ($p_{1-2} = 0,005$ и $p_{1-3} = 0,0003$ соответственно). По результатам ИФА у пациентов обеих исследуемых групп было зарегистрировано повышение сывороточного уровня VEGF в крови, статистически значимо превышающие значения этого показателя в контрольной группе. При этом у пациентов с вирусным ФП наблюдалась более выраженная гиперпродукция VEGF, чем у больных стеатозом ($p_{2-3} = 0,011$) (см. табл. 1).

Таким образом, при НАСП и вирусном ФП зарегистрированы сходные нарушения функции тромбоцитов (гипоагрегация с коллагеном и АДФ) при нормальном их количестве и признаки повреждения эндотелия в виде повышения функциональной активности vWF и гиперпродукции VEGF.

При изучении тестов, характеризующих плазменный гемостаз, в группах со стеатозом и вирусным ФП наблюдалось удлинение АЧТВ в сравнении с контролем ($p_{1-2} = 0,038$ и $p_{1-3} = 0,009$), но при этом оно не выходило за рамки референсных значений набора (24–38 с). Показатель ПВ, характеризующий активацию свертывания по внешнему пути, у больных обеих исследуемых групп не имел значимых отличий от практически здоровых лиц. При этом у пациентов с НАСП и вирусным ФП тест ТВ, отражающий конечный этап свертывания, был значимо удлинен по сравнению с группой контроля ($p_{1-2} = 0,001$ и $p_{1-3} = 0,004$ соответственно), более в группе со стеатозом печени ($p_{2-3} = 0,001$) (табл. 2).

Уровень фибриногена во всех исследуемых группах находился в пределах референсных значений производителя набора (2–4 г/л). Активность антикоагулянта антитромбина-III и маркеров системы фибринолиза (ХЗФ и РФМК) у пациентов с НАСП и вирусным ФП не имели значимых отличий от группы контроля (см. табл. 2).

Таким образом, при стеатозе и ФП отмечается удлинение теста ТВ, свидетельствующего о гипокоагуляции, что возможно обусловлено дисфибриногенемией и снижением синтетической функции печени.

Корреляционный анализ в группе пациентов с НАСП выявил взаимосвязь уровня VEGF с активностью vWF ($r = 0,699$, $p = 0,001$). В группе больных вирусным фиброзом VEGF коррелировал с ТВ ($r = 0,801$, $p < 0,001$) и активностью vWF ($r = 0,789$, $p = 0,001$), что отражает взаимосвязь нарушений гемостаза с ЭД.

ОБСУЖДЕНИЕ

По анализу показателей системы гемостаза при патологии печени в литературе встречаются разнонаправленные данные, что возможно связано с обследованием пациентов с разной степенью выраженности процесса. Одни авторы приводят факты, указывающие на то, что НАСП сопровождается повышенной активацией тромбоцитов и высоким содержанием протромботических факторов в крови, коррелирующих с выраженностью гистологических изменений в печени, что может способствовать развитию протромботического состояния у пациентов [22, 23].

В других исследованиях указывается, что стеатоз ассоциирован с развитием тромбоцитопении [13]. Мы в своем исследовании не нашли изменений количества тромбоцитов у пациентов со стеатозом и ФП, что, на наш взгляд, может быть обусловлено начальными стадиями поражения, т. к. стеатоз является первой стадией НАЖБП, а пациенты с ХГС имели 1–2-ю стадии ФП. В ряде других работ также сообщается об отсутствии значимых

● **Таблица 1.** Состояние системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и сывороточная концентрация VEGF в исследуемых группах

● **Table 1.** State of the system of vascular-platelet hemostasis and serum concentration of VEGF in the studied groups

Показатели	Группа 1-К	Группа 2-СП	Группа 3-ФП	p
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$255,6 \pm 27,2$	$274,7 \pm 18,3$	$265,1 \pm 52,1$	$p_{1-2} = 0,272$ $p_{1-3} = 0,762$ $p_{2-3} = 0,639$
Агрегация с коллагеном, %	$61,6 \pm 11,2$	$45,8 \pm 8,2$	$45,3 \pm 16,7$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,952$
Агрегация с ристоцетином, %	$69,25 \pm 8,3$	$70,7 \pm 5,7$	$80,8 \pm 4,5$	$p_{1-2} = 0,288$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Агрегация с АДФ, %	$59,4 \pm 9,8$	$46,3 \pm 11,2$	$45,6 \pm 7,7$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,932$
vWF, %	$80,1 \pm 8,9$	$104,6 \pm 23,7$	$95,6 \pm 13,4$	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,030$ $p_{2-3} = 0,041$
VEGF, пг/мл	$109,7 \pm 77,9$	$235,6 \pm 53,4$	$441,9 \pm 132,5$	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,011$

Примечание. К – контроль, СП – стеатоз печени, ФП – фиброз печени, vWF – фактор Виллебранда, VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста, p_{1-2} – значимость различий в группах контроля и стеатоза печени, p_{1-3} – значимость различий в группах контроля и фиброза печени, p_{2-3} – значимость различий в группах стеатоза и фиброза печени.

● **Таблица 2.** Состояние коагуляционного гемостаза и фибринолиза в исследуемых группах

● **Table 2.** The state of coagulation hemostasis and fibrinolysis in the studied groups

Показатели	Группа 1-К	Группа 2-СП	Группа 3-ФП	p
АЧТВ, с	$28,8 \pm 1,2$	$30,7 \pm 0,9$	$33,6 \pm 2,7$	$p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,071$
ПВ, с	$13,7 \pm 0,6$	$12,9 \pm 1,0$	$13,9 \pm 0,5$	$p_{1-2} = 0,199$ $p_{1-3} = 0,681$ $p_{2-3} = 0,072$
ТВ, с	$12,4 \pm 0,5$	$26,8 \pm 0,8$	$19,5 \pm 1,4$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,001$
Фибриноген, г/л	$1,9 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$3,0 \pm 1,0$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,042$ $p_{2-3} = 0,304$
Антитромбин-III, %	$89,5 \pm 10,1$	$93,1 \pm 11,9$	$98,6 \pm 14,8$	$p_{1-2} = 0,362$ $p_{1-3} = 0,281$ $p_{2-3} = 0,350$
ХЗФ, мин	$8,1 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0$	$9,2 \pm 1,9$	$p_{1-2} = 0,341$ $p_{1-3} = 0,132$ $p_{2-3} = 0,230$
РФМК, мг/мл	$3,1 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$	$p_{1-2} = 0,935$ $p_{1-3} = 0,930$ $p_{2-3} = 0,821$

Примечание. К – контроль, СП – стеатоз печени, ФП – фиброз печени, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, p_{1-2} – значимость различий в группах контроля и стеатоза печени, p_{1-3} – значимость различий в группах контроля и фиброза печени, p_{2-3} – значимость различий в группах стеатоза и фиброза печени.

изменений в количестве тромбоцитов при НАСП и вирусном ФП [11, 12, 14, 24].

Однако при более выраженном фиброзе и циррозе печени характерно значимое снижение количества тромбоцитов, которое может быть обусловлено усиленным распадом тромбоцитов в селезенке на фоне спленомегалии, снижением синтеза печенью тромбопоэтина и разрушением тромбоцитов вследствие иммунопатологических реакций при повышении антитромбоцитарных антител [20, 25].

Индукцированная агрегация тромбоцитов при стеатозе и ФП значимо снижалась с агонистами АДФ и коллагеном, что может свидетельствовать об уменьшении адгезивных свойств тромбоцитов и нарушении их функциональных характеристик (выброса медиатора АДФ из гранул хранения). В обеих исследуемых группах нами найдены признаки дисфункции эндотелия в виде его повреждения с тенденцией к повышению функциональной активности vWF и гиперпродукцией VEGF. Эти данные согласуются с результатами аналогичных исследований, отмечавших признаки нарушения агрегационной способности тромбоцитов на фоне нормального или пониженного их количества при патологии печени и повышение активности vWF и VEGF, что может быть следствием повреждения эндотелия [14, 15, 26, 27].

В развитии стеатоза и фиброза печени важное место отводится системному хроническому воспалению, определяющему развитие метаболических и клинических проявлений на фоне генетической предрасположенности, инициирующих развитие и прогрессирование патологии. Жировая ткань синтезирует большое количество адипоцитокинов, влияющих на процессы ангиогенеза, сосудистый гомеостаз и эндотелиальную вазодилатацию [28–30].

На фоне более выраженного повреждения гепатоцитов при фиброзе печени у больных ХГС по сравнению с пациентами группы НАСП наблюдается значимо большее увеличение концентрации VEGF, свидетельствующее о более существенных нарушениях кровообращения и активации патологического ангиогенеза в печени, а также о дисфункции и повреждении эндотелия. Развитие внутрипеченочного ангиогенеза первоначально можно расценивать как компенсаторный механизм,

способствующий декомпрессии портальной системы. Однако наряду с этим образующиеся сосуды, несущие кровь в обход синусоидам, не обеспечивают питательными веществами и кислородом ткани печени, что приводит к гипоксии и прогрессированию заболевания.

При анализе показателей плазменного гемостаза нами было зарегистрировано удлинение ТВ, более значимо у пациентов со стеатозом, что свидетельствует о наличии признаков гипокоагуляции, связанной в частности с нарушением функциональной активности печеночных клеток, возможной дисфибриногенемией, хотя уровень фибриногена в обеих исследуемых группах был в пределах референсных значений. Есть данные об изменении показателей гемостаза в виде удлинения ТВ и увеличения уровня фибриногена у женщин с НАСП и сопутствующим ожирением в периоде менопаузы, который значимо возрастает по мере увеличения степени ожирения [24, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольный стеатоз печени и фиброз печени на фоне хронического гепатита С сопровождаются однонаправленными нарушениями как в сосудистотромбоцитарном, так и в коагуляционном звеньях гемостаза, проявляющимися тромбоцитопатией со снижением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, вазопатией и коагулопатией с склонностью к гипокоагуляции.

Дисфункция эндотелия, проявляющаяся увеличением концентрации в крови васкулоэндотелиального фактора роста и активности фактора Виллебранда, характерна как для неалкогольного стеатоза печени, так и для фиброза печени на фоне хронического гепатита С.

У больных фиброзом печени на фоне хронического гепатита С по сравнению с пациентами с неалкогольным стеатозом наблюдается значимо большее увеличение концентрации VEGF, что предположительно обуславливает более существенные нарушения кровообращения и активацию патологического ангиогенеза при вирусиндуцированном фиброзе печени.



Поступила / Received 11.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 17.08.2022

Список литературы / References

1. Соломенцева Т.А. Малоинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: какие возможности есть у нас сегодня. *Современная гастроэнтерология*. 2019;4(108):100–105. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-100>.
Solomentseva T.A. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: the available opportunities we have today. *Modern Gastroenterology*. 2019;4(108):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.30978/MG-2019-4-100>.
2. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):183–191. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/564>.
Ermolova T.V., Ermolov S.Y., Sologub T.V., Karev V.E., Dobkes A.L. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):183–191. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/564>.
3. Гейвандова Н.И., Нигиян З.В., Бабашева Г.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании неалкогольного стеатогепатита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;2(10):183–187. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10043>.
Geyvandova N.I., Nigiyan Z.V., Babasheva G.G. The role of endothelial dysfunction in the formation of non-alcoholic steatohepatitis. *Medical News of North Caucasus*. 2015;2(10):183–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10043>.
4. Быкова Г.А., Хлынова О.В., Туев 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://fh-21.perm.ru/download/2018-1/2018-1-16-24.pdf>.
Bykova G.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Characteristics 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://fh-21.perm.ru/download/2018-1/2018-1-16-24.pdf>.
5. Coulon S., Francque S., Colle I., Verrijken A., Blomme B., Heindryckx F. et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with

- non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012;59(2):442–449. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.05.001>.
6. Vilaseca M., García-Calderó H., Lazo E., García-Irigoyen O., Avila M.A., Reverter J.C. et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):2031–2044. <https://doi.org/10.1002/hep.29084>.
 7. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. *Российские биомедицинские исследования*. 2020;1(5):18–25. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2393/2393>.
Brus T.V., Vasil'ev A.G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research*. 2020;1(5):18–25. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/2393/2393>.
 8. Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*. 2018;52(4):216–221. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141>.
Bazhenova N.M. Aggregation ability of platelets in patients with hypertension in combination with non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity. *Gastroenterology*. 2018;52(4):216–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2308-2097.52.4.2018.154141>.
 9. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз. Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз (обзор). *Общая реаниматология*. 2019;5(15):74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>.
Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver Diseases and the Hemostasis (Review) Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis. *General Reanimatology*. 2019;5(15):74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>.
 10. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(6):1332–1333. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.001>.
 11. Malehmir M., Pfister D., Gallage S., Szydlowska M., Inverso D., Kotsiliti E. et al. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer. *Nat Med*. 2019;4(25):641–655. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0379-5>.
 12. Potte W., Siddiqui M.S., Boyett S.L., Adelmeijer J., Daita K., Sanyal A.J., Lisman T. Preserved hemostatic status in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(5):980–987. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.001>.
 13. Ramadori P., Klag T., Malek N.P., Heikenwalder M. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside. *JHEP Rep*. 2019;1(6):448–459. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.001>.
 14. Гуляева И.Л., Булатова И.А., Пестренин Л.Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;8(8):21–24. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24>.
Gulyaeva I.L., Bulatova I.A., Pestrenin L.D. Characteristics of indicators of the hemostasis system in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;8(8):21–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24>.
 15. Коновалова Е.Ю., Лаврова А.Е., Преснякова М.В. Нарушения системы гемостаза и их клинико-патогенетическое значение при хроническом вирусном гепатите С у детей. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;3(53):53–59. <https://doi.org/10.25555/THR.2019.3.0890>.
Konovalova E.Yu., Lavrova A.E., Presnyakova M.V. Disorders of the hemostasis system and their clinical and pathogenetic significance in chronic viral hepatitis C in children. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2019;3(53):53–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2019.3.0890>.
 16. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017;4(72):14–19. <https://doi.org/10.25555/THR.2017.4.0804>.
Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D., Logunov A.V., Bulatova I.A. Patologiya gemostaza i ehndotelialnaya disfunkciya pri gepatite B: sovremennoe sostoyaniye voprosa. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2017;4(72):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.25555/THR.2017.4.0804>.
 17. Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Алешина Н.И., Флоряну А.И. Клинико-гемостазиологические особенности хронических гепатитов различного генеза. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):5054. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-36602014119>.
Bilalova A.R., Makashova V.V., Astrina O.S., Aleshina N.I., Floryanu A.I. The clinical and hemostasiological features of chronic hepatitides of different genesis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(11):5054. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-36602014119>.
 18. Sayyar M., Saidi M., Zapatka S., Deng Y., Ciarleglio M., Garcia-Tsao G. Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis. *Liver Int*. 2019;39(11):2061–2065. <https://doi.org/10.1111/liv.14203>.
 19. Meer A.J., Maan R., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.-F. et al. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatology*. 2015;6(31):1168–1176. <https://doi.org/10.1111/jgh.13252>.
 20. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(8):40–44. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/wp-content/uploads/2023/03/40-44-2.pdf>.
Batirova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. The modern concepts of hemostasis system under chronic diseases of liver: the publications review. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(8):40–44. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/wp-content/uploads/2023/03/40-44-2.pdf>.
 21. Шелуд'ко В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ). Пермь: ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; Саратов: Амрит; 2019. 96 с.
Shelud'ko V.S., Devyatkov G.I. *Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials)*. Perm: Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; Saratov: Amirit; 2019. 96 p. (In Russ.)
 22. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J Hepatol*. 2017;67(6):1332–1333. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.001>.
 23. Madan S.A., John F., Pitchumoni C.S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):69–74. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000340>.
 24. Булатова И.А., Соболев А.А. Характеристика показателей системы гемостаза у женщин с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Университетская медицина Урала*. 2022;3(3):3–5. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_49909703_81173226.pdf.
Bulatova I.A., Sobol A.A. Characterization of indicators of the hemostasis system in women with non-alcoholic liver steatosis, depending on the degree of obesity during menopause. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2022;3(3):3–5. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_49909703_81173226.pdf.
 25. Пшеничная Н.Ю., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В. Тромбоцитарные факторы развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С. *Гематология и трансфузиология*. 2014;1(59):58–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitarnye-factory-razvitiya-trombotsitopenii-u-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s/viewer>.
Pshenichnaya N.Y., Shatohin Y.V., Snezhko I.V., Burnasheva E.V. Platelet factors in the development of thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2014;1(59):58–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsitarnye-factory-razvitiya-trombotsitopenii-u-bolnyh-hronicheskim-gepatitom-s/viewer>.
 26. Мифтахова А.М. Показатели гемостаза при неалкогольном стеатозе печени (экспериментально-клиническое исследование). *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;3(107):17–21. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-17-21>.
Miftakhova A.M. Indicators of hemostasis in non-alcoholic steatosis of the liver (experimental clinical study). *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2021;3(107):17–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-3-17-21>.
 27. 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>.
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 menopause. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69>.
 28. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;5(5):29–41. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41>.
Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;5(5):29–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41>.
 29. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):73–80. <https://doi.org/10.14341/probl12805>.
Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: a modern view on the definition, classification and role in the body. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(1):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12805>.

30. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции при неалкогольном стеатозе и фиброзе печени вирусного генеза. *Пермский медицинский журнал*. 2021;4(38):54–62. <https://doi.org/10.17816/pmj38454-61>.
Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L. Severity of inflammatory syndrome and endothelial dysfunction in steatosis and liver fibrosis. *Perm Medical Journal*. 2021;4(38):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj38454-61>.
31. Сумеркина В.А. Состояние системы гемостаза и маркеры дисфункции эндотелия у женщин с абдоминальным ожирением. *Фундаментальные исследования*. 2015;(7):271–274. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/article/view?id=38684>.
Sumerkina V.A. The state of the hemostasis system and markers of endothelial dysfunction in women with abdominal obesity. *Fundamental Research*. 2015;(7):271–274. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/article/view?id=38684>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова
Написание текста – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева
Сбор и обработка материала – И.Л. Гуляева, А.А. Соболев, С.В. Падучева
Обзор литературы – А.А. Соболев, С.В. Падучева
Перевод на английский язык – А.А. Соболев
Анализ материала – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева
Статистическая обработка – И.А. Булатова, А.А. Соболев, С.В. Падучева
Редактирование – И.А. Булатова, И.Л. Гуляева
Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова

Contribution of authors:

Study concept and design – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova
Text development – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
Collection and processing of material – Inna L. Gulyaeva, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Literature review – Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Translation into English – Alexander A. Sobol
Material analysis – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
Statistical processing – Irina A. Bulatova, Alexander A. Sobol, Svetlana V. Paducheva
Editing – Irina A. Bulatova, Inna L. Gulyaeva
Approval of the final version of the article – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, 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., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, 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, Ggastroenterologist, Clinic of Women's Health; 31, Krasnoflotskaya St., Perm, 614000, Russia; profdobro@gmail.com
Svetlana V. Paducheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral; 230, Permskaya St., Perm, 614068, Russia; paducheva_sv@mail.ru

Влияние структурно-функциональных нарушений альбумина на качество жизни пациентов с декомпенсированным циррозом печени

А.А. Туркина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>, daygawa@yandex.ru

М.В. Маевская, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

М.С. Жаркова, <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>, zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

В.Т. Ивашкин, <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Резюме

Введение. Постепенное прогрессирование цирроза печени с развитием осложнений оказывает негативное влияние на качество жизни больных данным заболеванием. Современные терапевтические стратегии направлены не только на компенсацию заболевания, но также большое внимание уделяется улучшению качества жизни больных. В современной литературе не существует данных, посвященных изучению влияния уровня альбумина сыворотки крови, его структурной и функциональной активности на качество жизни больных циррозом.

Цель. Оценить взаимосвязь сывороточной концентрации альбумина, его структурной конфигурации (DR) и функциональных нарушений (BE, RTQ, DTE) с качеством жизни больных декомпенсированным циррозом печени.

Материалы и методы. У пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации (n = 50) оценили выраженность структурных нарушений молекулы альбумина, функциональных свойств альбумина с помощью спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии). Оценку качества жизни пациентов проводили на основании стандартизированного опросника SF-36.

Результаты. Патологические изменения DR наблюдались у 100% больных, снижение BE – у 90%, нарушение RTQ – в 82% случаев, снижение DTE было зафиксировано у 76% пациентов. Корреляционная связь между уровнем сывороточного альбумина и показателями физического функционирования (PF) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), составила $r = 0,294$. Структурные и функциональные нарушения альбумина коррелировали с низкими показателями физического компонента здоровья ($p < 0,05$).

Выводы. Снижение уровня сывороточного альбумина, нарушение его конформации и свойств оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Ключевые слова: DR, BE, RTQ, DTE, нативная конформация, электронный парамагнитный резонанс, спектроскопия

Для цитирования: Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние структурно-функциональных нарушений альбумина на качество жизни пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Медицинский совет.* 2023;17(8):113–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-130>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The influence of structural and functional albumin properties on the life quality in patients with decompensated liver cirrhosis

Anastasia A. Turkina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>, daygawa@yandex.ru

Marina V. Maevskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

Maria S. Zharkova, <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>, zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Vladimir T. Ivashkin, <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Introduction. The gradual progression of liver cirrhosis with the development of complications has a negative impact on the life quality of patients with this disease. Modern therapeutic strategies are aimed not only at disease compensating, but much attention is paid to improving the quality of life. No data exists on the effect of serum albumin levels, their structural and functional activity, on the quality of life of patients with cirrhosis.

Aim. To evaluate the relationship between serum albumin concentration, its structural configuration (DR), functional properties (BE, RTQ, DTE) and life quality in patients with decompensated liver cirrhosis.

Materials and methods. The severity of the structural and functional properties of albumin was evaluated in decompensated patients (n = 50) using electron paramagnetic resonance spectroscopy (EPR spectroscopy). Patients' quality of life was examined using a standardised SF-36 questionnaire.

Results. Pathological changes in DR were observed in 100% of patients, a decrease in BE – in 90%, a violation of RTQ – in 82% of cases, a decrease in DTE was recorded in 76% of patients. The correlation between the level of serum albumin and indicators of physical functioning (PF), role functioning due to emotional state (RE) was $p = 0,294$. Structural and functional albumin properties were related to low indicators of the physical component of health ($p < 0,05$).

Conclusions. A decline in serum albumin levels, a violation of its conformation and functional properties has a negative impact on the quality of life of patients with decompensated liver cirrhosis.

Keywords: DR, BE, RTQ, DTE, native conformation, electron paramagnetic resonance, spectroscopy

For citation: Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The influence of structural and functional albumin properties on the life quality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-130>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является финальной стадией хронически протекающих диффузных заболеваний печени [1]. Компенсированная стадия цирроза в течение нескольких лет может протекать бессимптомно, не оказывая существенного влияния на качество жизни пациентов. Однако дальнейшее течение заболевания, его неуклонное прогрессирование, сопровождающиеся развитием осложнений, оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов. Целью лечения больных данным заболеванием является не только достижение компенсации ЦП, но и существенное улучшение и поддержание качества жизни [2–4].

Универсальным инструментом для оценки качества жизни считается краткая форма валидированного для РФ опросника Medical Outcomes Study Short Form (SF-36). Эта анкета охватывает как психические, так и физические компоненты здоровья [5].

В ранее опубликованных работах была продемонстрирована связь между тяжестью заболевания и качеством жизни больных циррозом печени [6]. Также последние несколько лет широко изучаются структурно-функциональные изменения альбумина при циррозе печени и их вклад в развитие заболевания [7]. Однако работ, посвященных изучению влияния уровня альбумина сыворотки крови, его структурной и функциональной активности на качество жизни больных ЦП, до настоящего момента не проводилось. В данном исследовании впервые проводится подобное сопоставление.

Цель исследования – оценить взаимосвязь сывороточной концентрации альбумина, его структурных и функциональных нарушений с качеством жизни больных циррозом печени в стадии декомпенсации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования отобрали 50 пациентов с диагнозом декомпенсированного цирроза печени: Child – Pugh B ($n = 25$) и Child – Pugh C ($n = 25$).

К критериям включения отнесены возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, подтвержденный диагноз декомпенсированного цирроза печени.

Критериями исключения и невключения служили отказ от участия в исследовании, беременность, кормление грудью, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Изучение структурных и функциональных свойств альбумина проводили с помощью спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии). Автоматический анализатор предоставлял данные по четырем параметрам: DR – нативность молекулы альбумина; BE – связывающий потенциал; RTQ – транспортная активность и DTE – детоксикационная способность. За норму приняты референсные показатели: DR > 1,2; BE > 65%; RTQ > 60; DTE > 50%.

Оценку качества жизни пациентов проводили на основании стандартизированного опросника SF-36 (The Short Form-36).

Пациентам, удовлетворявшим критериям включения, в течение первых трех дней с момента поступления в стационар проводилось анкетирование (опросник SF-36), стандартные лабораторные и инструментальные тесты, а также оценка структурных и функциональных свойств сывороточного альбумина методом ЭПР-спектроскопии. Опросник SF-36 позволяет оценить 8 показателей: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), и психическое здоровье (MH). Результаты были сгруппированы в два показателя: «физический компонент здоровья» (включающий PF, RP, BP и GH) и «психологический компонент здоровья» (включающий VT, SF, RE и MH) [5].

Обработка результатов была проведена согласно инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника The SF-36, подготовленной компанией «Эвиденс. Клинико-фармакологические исследования».

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50)

или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основу работы положены результаты обследования 50 больных (женщины – 32, мужчины – 18) декомпенсированным ЦП. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 53 ± 12 лет. У всех больных наблюдался асцит II/III по классификации международного клуба по изучению асцита (IAC). Гипоальбуминемия (<32 г/л) регистрировалась у 24 пациентов (48%), уровень альбумина в пределах нормальных значений отмечался у 26 больных (52%).

Нативность молекулы альбумина (DR) была патологически изменена у 100% больных, связывающая способность альбумина (BE) была снижена у 90% больных ($n = 45$), нарушение транспортной функции (RTQ) наблюдалось в 82% случаев ($n = 41$), снижение детоксикационной активности (DTE) было зафиксировано у 76% пациентов ($n = 38$).

Таким образом, даже при нормальном уровне альбумина были обнаружены нарушения его структурно-функциональных свойств. Данные, полученные в ходе текущей работы, согласуются с теорией, предложенной учеными из Италии, о снижении концентрации «эффективного альбумина» у больных с циррозом [8].

При оценке качества жизни пациентов были получены следующие данные: средний показатель «физического компонента здоровья» ($M \pm SD$) составил $43,78 \pm 18,59$ баллов. Средний показатель «психического компонента здоровья» ($M \pm SD$) был равен $48,35 \pm 22,11$ балла. Эти баллы сопоставимы со значениями, полученными в других исследованиях [6, 9, 10].

Для определения, существует ли связь между уровнем альбумина и компонентами психического и физического здоровья, был проведен корреляционный анализ пар. В результате интерпретации полученных данных была выявлена слабой тесноты связь между уровнем сывороточного альбумина и показателями физического функционирования (PF) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE). Данные связи были значимы и достоверны ($p = 0,038$). Подробные данные указаны в *табл. 1*.

В *табл. 1* представлены взаимосвязи уровня сывороточного альбумина и компонентов психологического

и физического здоровья по опроснику SF-36 у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Аналогичным образом был проведен анализ корреляции между показателями структуры альбумина (DR), его функциональных свойств – активности связывания (BE), транспортной активности (RTQ), детоксикационной способности (DTE) и компонентов психического и физического здоровья. Данные представлены в *табл. 2*.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание наличие корреляций между функциональными свойствами альбумина и рядом показателей, отражающих компоненты психического и физического здоровья. Среди психических компонентов связь слабой тесноты выявлена только между детоксикационной способностью альбумина (DTE) и ролевым функционированием, обусловленным эмоциональным состоянием (RE), $p = 0,040$. Нативная конформация альбумина (DR) и связывающая активность альбумина (BE) умеренно коррелировали с показателями физического функционирования (PF) и слабо – с интенсивностью боли (BP). Данные связи были статистически значимы и достоверны ($p < 0,05$). Умеренной тесноты корреляция прослеживалась между показателями транспортной активности (RTQ) и физического функционирования (PF) ($p < 0,05$). Детоксикационная активность альбумина (DTE) была умеренно связана с показателями физического функционирования (PF) и интенсивности боли (BP) ($p < 0,05$). Таким образом, в работе было показано, что на качество жизни пациентов с ЦП влияние оказывает не только уровень альбумина, но и в большей степени его структурно-функциональные характеристики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа в данной области является пионерской, и к настоящему моменту мы не нашли подобных ей публикаций в мировой литературе. Вместе с тем нами был найден ряд исследований, в которых была установлена связь между явлениями психологического стресса, а также

● **Таблица 1.** Психологические и физические компоненты здоровья

● **Table 1.** Components of physical and mental health

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy} / p	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Альбумин – VT (r_{xy})	0,157	Слабая	0,277
Альбумин – MH p	0,220	Слабая	0,125
Альбумин – SF p	0,087	Нет связи	0,548
Альбумин – RE p	0,294	Слабая	0,038*
Альбумин – PF (r_{xy})	0,294	Слабая	0,038*
Альбумин – RP p	0,144	Слабая	0,317
Альбумин – BP p	0,278	Слабая	0,050
Альбумин – GH p	0,173	Слабая	0,229

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

● **Таблица 2.** Корреляция структурно-функциональных показателей альбумина пациентов с декомпенсированным ЦП и компонентов психического и физического здоровья

● **Table 2.** Correlation between structural/functional properties of albumin in patients with decompensated LC and components of mental/physical health

Показатели альбумина и психические компоненты здоровья	Характеристика корреляционной связи			Показатели альбумина и физические компоненты здоровья	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ		ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
DR – VT (ρ)	0,193	Слабая	0,179	DR – PF (ρ)	0,418	Умеренная	0,003*
DR – MH (ρ)	0,041	Нет связи	0,778	DR – RP (ρ)	-0,010	Нет связи	0,948
DR – SF (ρ)	0,033	Нет связи	0,818	DR – BP (ρ)	0,290	Слабая	0,041*
DR – RE (ρ)	0,230	Слабая	0,109	DR – GH (ρ)	0,002	Нет связи	0,989
BE – VT (r_{xy})	0,199	Слабая	0,166	BE – PF (r_{xy})	0,385	Умеренная	0,006*
BE – MH (ρ)	-0,037	Нет связи	0,797	BE – RP (ρ)	-0,020	Нет связи	0,890
BE – SF (ρ)	-0,010	Нет связи	0,945	BE – BP (ρ)	0,281	Слабая	0,048*
BE – RE (ρ)	0,254	Слабая	0,075	BE – GH (ρ)	-0,036	Нет связи	0,804
RTQ – VT (r_{xy})	0,200	Слабая	0,164	RTQ – PF (r_{xy})	0,372	Умеренная	0,008*
RTQ – MH (ρ)	-0,031	Нет связи	0,830	RTQ – RP (ρ)	-0,010	Нет связи	0,946
RTQ – SF (ρ)	-0,013	Нет связи	0,930	RTQ – BP (ρ)	0,278	Слабая	0,051
RTQ – RE (ρ)	0,247	Слабая	0,084	RTQ – GH (ρ)	-0,023	Нет связи	0,876
DTE – VT (ρ)	0,135	Слабая	0,349	DTE – PF (ρ)	0,346	Умеренная	0,014*
DTE – MH (ρ)	-0,028	Нет связи	0,845	DTE – RP (ρ)	-0,021	Нет связи	0,883
DTE – SF (ρ)	-0,011	Нет связи	0,938	DTE – BP (ρ)	0,324	Умеренная	0,022*
DTE – RE (ρ)	0,291	Слабая	0,040*	DTE – GH (ρ)	-0,021	Нет связи	0,883

* – Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

шизофрении с нарушениями конформационной структуры молекулы альбумина [11, 12].

Результаты наших изысканий также позволяют установить связь не только между изменением молекулы альбумина и тяжестью цирроза печени, но и выявить их влияние на качество жизни пациента.

Возможно, полученные нами данные отражают опосредованное проявлениями основного заболевания усугубление психоэмоционального состояния пациента по мере прогрессирования цирроза. Вместе с тем избирательный характер установленных нами взаимодействий позволяет предположить наличие ряда механизмов, способных объяснить прямое влияние патологических изменений молекулы альбумина на качество жизни пациентов с циррозом печени. Так, в настоящее время ЦП, как и депрессия, в ряде работ связываются с хроническим провоспалительным состоянием, которое за счет активизации синтеза белков острой фазы угнетает продукцию альбумина [13–15]. По-видимому, связь концентрации альбумина с показателем ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE), вызвана снижением синтеза альбумина на фоне депрессивного состояния, обусловленного циррозом.

Значительный интерес представляет интерпретация данных о взаимосвязи структурных изменений альбумина с качеством жизни больных ЦП. Так, в ходе работы была обнаружена умеренная связь между низкими

показателями физической активности, эмоционального функционирования и болевого синдрома с изменениями нативности альбумина (DR), нарушением связывающей (BE), транспортной (RTQ) и детоксикационной функциями (DTE). По-видимому, наличие подобной взаимосвязи является отражением влияния интоксикации и оксидативного стресса, обусловленных снижением способности молекулы альбумина адекватно выполнять свои функции, на соответствующие показатели психологического и функционального комфорта пациента [16–20]. Усиление воспалительных процессов, усугубление явлений системной интоксикации значимо сказываются на снижении качества жизни больного [21–23].

ВЫВОДЫ

Таким образом, снижение уровня сывороточного альбумина, нарушение его конформации и свойств оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов с декомпенсированным ЦП. Этот аспект необходимо принимать во внимание при выборе тактики лечения. Вместе с тем для уточнения степени и выявления механизмов подобного влияния требуются дальнейшие изыскания в данной области.



Поступила / Received 20.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023
Принята в печать / Accepted 10.04.2023

Список литературы / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;(6):56–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>.
- Younossi Z.M., Boparai N., McCormick M., Price L.L., Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):579–583. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03537.x>.
- Marchesini G., Bianchi G., Amodio P., Salerno F., Merli M., Panella C. et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170–178. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21193>.
- Younossi Z.M., Boparai N., Price L.L., Kiwi M.L., McCormick M., Guyatt G. Health-related quality of life of patients in chronic liver disease: the impact of type and severity of liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2199–2205. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03956.x>.
- Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*. 2016;4:2050312116671725. <https://doi.org/10.1177/2050312116671725>.
- Janani K., Jain M., Vargese J., Srinivasan V., Harika K., Michael T., Venkataraman J. Health-related quality of life in liver cirrhosis patients using SF-36 and CLDQ questionnaires. *Clin Exp Hepatol*. 2018;4(4):232–239. <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.80124>.
- Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroberroto M., Biselli M. et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60(6):1851–1860. <https://doi.org/10.1002/hep.27322>.
- Baldassarre M., Naldi M., Zacherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M. et al. Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications. *Hepatology*. 2021;74(4):2058–2073. <https://doi.org/10.1002/hep.31798>.
- McPhail S.M., Amaraseena S., Stuart K.A., Hayward K., Gupta R., Brain D. et al. Assessment of health-related quality of life and health utilities in Australian patients with cirrhosis. *JGH Open*. 2020;5(1):133–142. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12462>.
- Les I., Doval E., Flavia M., Jacas C., Cárdenas G., Esteban R. et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(2):221–227. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283328319975>.
- Узбеков М.Г., Сырейщикова Т.И., Максимова Н.М., Смолина Н.В., Добрецов Г.Е., Бриллиантова В.В., Шихов С.Н. Конформационные изменения молекулы альбумина сыворотки крови у больных тревожной депрессией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;(3):13–16. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/121/1843>.
- Uzbekov M.G., Syreishchikova T.I., Maximova N.M., Smolina N.V., Dobretsov G.E., Brilliantova V.V., Shikhov S.N. Conformational changes of blood serum albumin molecule in patients with anxious depression. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psichiatriya*. 2020;(3):13–16. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/magazine/scp/121/1843>.
- Соколова С.В., Созарукова М.М., Ханнанова А.Н., Гришина Н.К., Портнова Г.В., Проскурнина Е.В. Антиоксидантный статус при параноидной шизофрении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):82–87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006182>.
- Sokolova S.V., Sozarukova M.M., Khannanova A.N., Grishina N.K., Portnova G.V., Proskurnina E.V. Antioxidant status in patients with paranoid schizophrenia and Alzheimer disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006182>.
- Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(1):1138. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00101-m](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00101-m).
- Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S., Jia Y. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0138904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>.
- Engelmann C., Clària J., Szabo G., Bosch J., Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021;75(1):49–66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>.
- Baldassarre M., Domenicali M., Naldi M., Laggetta M., Giannone F.A., Biselli M. et al. Albumin Homodimers in Patients with Cirrhosis: Clinical and Prognostic Relevance of a Novel Identified Structural Alteration of the Molecule. *Sci Rep*. 2016;6:35987. <https://doi.org/10.1038/srep35987>.
- Pomac M.M., Trască M.D., Pădureanu V., Bugă A.M., Andrei A.M., Stănculescu E.C. et al. Interrelation of inflammation and oxidative stress in liver cirrhosis. *Exp Ther Med*. 2021;21(6):602. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10034>.
- Mooli R.G.R., Mukhi D., Ramakrishnan S.K. Oxidative Stress and Redox Signaling in the Pathophysiology of Liver Diseases. *Compr Physiol*. 2022;12(2):3167–3192. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200021>.
- Bernardi M., Angeli P., Claria J., Moreau R., Gines P., Jalan R. et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut*. 2020;69(6):1127–1138. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318843>.
- de Mattos Á.Z., Simonetto D.A., Terra C., Farias A.Q., Bittencourt P.L., Pase T.H.S. et al. Alliance of Brazilian Centers for Cirrhosis Care – the ABC Group. Albumin administration in patients with cirrhosis: Current role and novel perspectives. *World J Gastroenterol*. 2022;28(33):4773–4786. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i33.4773>.
- Gustot T., Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):319–327. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.008>.
- Jalan R., Stadlbauer V., Sen S., Cheshire L., Chang Y.M., Mookerjee R.P. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2012;16(6):R227. <https://doi.org/10.1186/cc11882>.
- Michelen J., Altamirano J., Abalde J.G., Affò S., Morales-Ibanez O., Sancho-Bru P. et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(3):762–772. <https://doi.org/10.1002/hep.27779>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Концепция и дизайн исследования – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Написание текста – А.А. Туркина

Сбор и обработка материала – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова

Обзор литературы – А.А. Туркина

Перевод на английский язык – А.А. Туркина

Анализ материала – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Статистическая обработка – А.А. Туркина

Редактирование – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Study concept and design – Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Text development – Anastasia A. Turkina

Collection and processing of material – Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova

Literature review – Anastasia A. Turkina

Translation into English – Anastasia A. Turkina

Material analysis – Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Statistical processing – Anastasia A. Turkina

Editing – Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Approval of the final version of the article – Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

Информация об авторах:

Туркина Анастасия Андреевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; daygawa@yandex.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; liver.orc@mail.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anastasia A. Turkina, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; daygawa@yandex.ru

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; liver.orc@mail.ru

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Vladimir T. Ivashkin, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний

О.В. Смирнова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Д.В. Лагутинская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>, dlagut1210@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»

² Сибирский федеральный университет; 660041, Россия, Красноярск, пр. Свободный, д. 79

Резюме

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени. Данное состояние рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома, который связан с избыточным весом и нарушением обмена глюкозы и жиров. Несмотря на очевидную роль образа жизни в появлении этой болезни, все больше высказывается предположений о том, что нарушения метаболизма жиров и углеводов имеют под собой генетическую основу, которая и определяет склонность к развитию НАЖБП. Показано, что мутантные полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* оказывают влияние на течение НАЖБП, однако эти эффекты требуют дополнительного изучения. Поэтому целью данной работы явились анализ и систематизация имеющихся данных об их влиянии на состояние пациентов с НАЖБП из преимущественно зарубежных источников за последние 10 лет. В ходе исследования было проанализировано 573 литературных источника, в работе были использованы наиболее важные 64 источника. Мутация гена *HSD17B13* связывается с более легким течением НАЖБП, тогда как полиморфизмы гена *GCKR*, напротив, связаны с более тяжелыми гистологическими проявлениями данного заболевания, например, стеатоз и фиброз. Гены *HFE* и *CP*, хоть и не связаны напрямую с обменом макронутриентов, тем не менее, способствуют развитию более тяжелых форм НАЖБП, что может быть связано с развитием воспаления и оксидативного стресса, вызванного избыточным накоплением железа в гепатоцитах.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, обмен железа

Благодарности: Работа написана в рамках госзадания № 0287-2021-0005 «Исследование молекулярно-генетических и регуляторно-метаболических механизмов функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях».

Для цитирования: Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):119–125. <https://doi.org/10.21518/ms2022-026>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases

Olga V. Smirnova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Darya V. Lagutinskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>, dlagut1210@gmail.com

¹ Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Siberian Federal University; 79, Svobodny Ave, Krasnoyarsk, 660041, Russia

Abstract

Currently, non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic liver diseases. In recent years, this condition has been considered as a hepatic manifestation of the metabolic syndrome, which is associated with overweight and impaired glucose and fat metabolism. Despite the obvious role of lifestyle in the development of this disease, it is increasingly being suggested that disorders in the metabolism of fats and carbohydrates have a genetic basis, which determines the tendency to develop NAFLD. Mutant polymorphisms of the *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* genes have been shown to affect the course of NAFLD, but these effects require further study. Therefore, the aim of this work was to analyze and systematize the available data from foreign articles over the past 10 years. In this study, 573 articles were analyzed, the most important 64 original research works were used here. Mutations in the *HSD17B13* gene are associated with a milder course of NAFLD, while *GCKR* gene polymorphisms, on the contrary, are associated with more severe histological manifestations of this disease, such as steatosis and fibrosis. The *HFE* and *CP* genes, although not directly related to macronutrient metabolism, nevertheless contribute to the development of more severe forms of NAFLD, which may be associated with the development of inflammation and oxidative stress caused by excessive accumulation of iron in hepatocytes.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, iron metabolism

Acknowledgements: The work was written within the framework of the state task No. 0287-2021-0005 "Study of molecular-genetic and regulatory-metabolic mechanisms of the functional activity of cells of the immune system in normal and immunopathological conditions".

For citation: Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(8):119–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-026>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это диагноз, который в мире, по разным оценкам, ставится в 26–86 случаях на 1 000 человек, и его распространенность в мире составляет от 17 до 46%. Данный диагноз верифицируется на основании избыточного накопления жира печенью, связанной с этим инсулинорезистентностью и нарушением биохимических показателей, позволяющих оценить степень изменения метаболизма глюкозы и жиров. Как правило, данное состояние рассматривается как предраковое, приводящее к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. В последние годы внимание исследователей привлекают генетические факторы, ассоциированные с метаболизмом жирных кислот и их вклад в развитие НАЖБП [3–5]. Хорошо описаны полиморфизмы генов *PNPLA3*, *MBOAT7* и *TM6SF2*, которые экспрессируют белки, участвующие в метаболизме жиров. Происходящие в них мутации обладают патологическим эффектом и зачастую повышают риск развития НАЖБП и дальнейшей ее прогрессии в стеатогепатит и фиброз [6, 7]. Но они не единственные рассматриваемые гены-кандидаты на роль предикторов развития данного состояния. Многочисленные полногеномные исследования обнаружили и другие гены, например, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* [8–10]. Большинство из этих генов не связаны с метаболизмом жирных кислот (кроме *HSD17B13*, который, хоть и участвует в образовании липидных капель, тем не менее несет протективную роль), *GCKR* регулирует активность гексокиназы, а *HFE* и *CP* – обмен железа.

За исключением *HFE*, внимание которому уделяется и в отечественной, и в зарубежной литературе, остальные гены слабо описаны в российских исследованиях. Поэтому целью данного обзора стало уточнение имеющейся информации о генах *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* и их роли в развитии НАЖБП. Поиск производился в базах данных eLibrary и PubMed. В качестве поисковых запросов на русском языке использовались следующие словосочетания: «НАЖБП и *HSD17B13*», «НАЖБП и *GCKR*», «НАЖБП и *HFE*», «НАЖБП и *CP*». Для поиска англоязычных источников использовались следующие поисковые запросы: «NAFLD and *HSD17B13*», «NAFLD and *GCKR*», «NAFLD and *HFE*», «NAFLD and *CP*». Для данной работы были проанализированы 2 046 англоязычных источников в Pubmed за 2000–2022 гг., по теме были отобраны 573 литературных источника в целом. В работе представлены наиболее важные 64 источника.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *HSD17B13* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

17 β -гидроксистероид дегидрогеназа типа 13 – это белок, обладающий выраженной активностью по отношению к ретинолу и участвующий в образовании липидных капель. Он является продуктом гена *HSD17B13*, локализованном на длинном плече 4 хромосомы. Экспрессируемый белок в свою очередь проявляет свою функцию при избытке липидных капель в клетке. У него отмечаются N-концевой гидрофобный домен, РАТ-подобный домен, участвующий в связывании необходимых кофакторов. Его димерную структуру обеспечивает участок, имеющий структуру: α -спираль / β -лист / α -спираль. За этим доменом следуют каталитический и субстрат-связывающий домены, непосредственно взаимодействующие с липидной каплей [11]. Следует отметить, что данный белок имеет 2 варианта, которые являются продуктом альтернативного сплайсинга: вариант А содержит все экзоны, вариант В же не содержит только второй экзон, что приводит к удалению участка в районе 71–106 а.к. Наиболее часто рассматриваемым полиморфизмом в контексте НАЖБП является indel мутация rs72613567:TA, приводящая к потере ретинол дегидрогеназной активности и снижению экспрессии белка, но не влияющая на процессы взаимодействия с липидными каплями [12]. При этом рядом исследований указывается тот факт, что использование модельных организмов (например, грызунов) для изучения функциональных особенностей и роли данного белка в метаболизме, должно происходить с осторожностью. В первую очередь это связано с тем, что данный полиморфизм не несет того же протективного эффекта у мышей, какой наблюдается у людей с НАЖБП. Кроме этого, отмечаемая ретинол дегидрогеназная активность у человеческой формы 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа 13 не наблюдается у мышей, что и является возможной причиной разницы в наблюдаемых эффектах работы данного белка [13].

Протективная роль данной мутации фенотипически выражается следующим образом: по всей видимости, она способна сдерживать развитие баллонной дистрофии гепатоцитов и следующего за нею лобулярного воспаления и фиброза, что может приводить к отсутствию негативной динамики при оценке состояния печени методом эластографии [9, 14, 15]. Следует также отметить, что данный полиморфизм хоть и снижает риски развития цирроза и фиброза, однако не защищает от развития печеночной

декомпенсации. Кроме этого наблюдается снижение этого эффекта у пациентов старше 45 лет, у женщин с ожирением или диабетом 2-го типа, а также у носителей аллеля СС полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* [16, 17].

Отмечаются и особенности влияния данного полиморфизма на течение НАЖБП в зависимости от этнической принадлежности. В европеоидной популяции носительство аллеля ТА связано с менее выраженным воспалением и фиброзом печени, меньшими показателями АСТ (аспартатаминотрансфераза), а также повышенным количеством фосфотидилхолина в клетках печени [18]. В азиатской популяции сообщения об эффекте полиморфизма rs72613567:ТА имеют несколько противоречивый характер, для них отмечены склонность к развитию фиброза и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются компонентом метаболического синдрома, с развитием которого в свою очередь и связана НАЖБП [19, 20].

Наконец, сочетанный эффект данного протективного полиморфизма и полиморфизмов-маркеров развития НАЖБП изучен недостаточно хорошо. Так, клинический случай указал на то, что наличие мутаций генов *PNPLA3* и *APOB* приводит к тяжелому течению НАЖБП (с быстрым исходом в фиброз и цирроз печени), а носительство rs72613567:ТА не смогло сгладить эти проявления, которые к тому же передались по наследству. В некоторое противоречие с ним вступают результаты исследования, проведенного на выборке в 9 342 человека, показавшего, что наличие одновременно полиморфизмов *PNPLA3* rs738409:G и *HSD17B13* rs72613567:ТА связывается с меньшими рисками развития НАЖБП [21, 22].

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *GSKR* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ген *GSKR* экспрессирует в печени глюкокиназа-регуляторный белок, который не только регулирует активность глюкокиназы путем ее связывания, но и перемещает ее из цитоплазмы к ядру, когда уровень глюкозы низок. При его повышении глюкокиназа высвобождается и перемещается обратно в цитоплазму для фосфорилирования поступающей в клетку глюкозы. У данного белка выделяются 2 SIS-домена, выполняющих роль изомеразы углеводов, их прикрывает C-концевой Lid-домен, который охватывается N-концевым участком. Взаимодействие глюкокиназа-регуляторного белка и собственно самой глюкокиназы происходит на гидрофобных участках SIS-домена и шарнирной области глюкокиназы таким образом, что один из ее малых доменов блокируется регуляторным белком [23, 24]. Ряд полиморфизмов данного гена (rs780094 и rs1260326) связывается с развитием НАЖБП, хоть предположительный механизм пока не установлен [25–27].

Тем не менее, фенотипические проявления активно изучаются и показано, например, негативное влияние полиморфизма rs780094 на гистологические признаки НАЖБП, например, на большую выраженность фиброза у данной группы пациентов, несущих мутантную

гомозиготу ТТ [28, 29]. Также на тяжелый и стремительный исход НАЖБП в стеатогепатит в течение 5 лет может указывать и носительство редких мутаций, например, rs149847328 C/T, p.Arg227Ter, которые способствуют развитию значительного поражения печени по гистологическим признакам [30].

Также у пациентов с диабетом 2-го типа носительство данной мутации ассоциировано с выраженным стеатозом печени, что может служить предиктором развития НАЖБП у этой группы пациентов [31]. Носители данной мутации также чаще имеют повышенные уровни триглицеридов и холестерина в крови [22, 32]. При этом редкие мутации гена *GSKR* зачастую не влияют на изменение уровня триглицеридов [33]. Другим же его проявлением является влияние на уровень глюкозы и СРБ (С-реактивный белок) в крови, полиморфизм rs780094 способствует снижению показателей глюкозы, но приводит к повышению провоспалительного маркера СРБ у всех носителей аллеля ТТ вне зависимости от наличия НАЖБП [34, 35]. При этом носительство мутантного полиморфизма rs1260326 способствует повышению уровня глюкозы в крови, который, однако, лучше корректируется диетой [36].

В педиатрической популяции наблюдаются сходные эффекты, как и у взрослых пациентов. Так, показано, что полиморфизмы rs780094 и rs1260326 у детей с НАЖБП также связаны с риском развития фиброза и повышенным накоплением жира в печени, кроме того могут повышать риск развития НАЖБП до 8 раз [37, 38].

Наконец и тут сложно не отметить важность учета этнической принадлежности пациента, равно как и большой необходимости в исследованиях на однородных этнических когортах, поскольку в ряде популяций данный полиморфизм может обладать противоположным протективным эффектом [39].

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *HSD17B13*, *GSKR*, *PNPLA3* И *TM6SF2* В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Связь вышеописанных полиморфизмов, а также ряда других, например *PNPLA3*, с развитием НАЖБП достаточно широко изучена. Однако данное состояние способно оказывать влияние на остальные системы органов, вызывая такие заболевания, как например диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [40–42]. Другие заболевания, например хроническая болезнь почек, в данном контексте изучены куда меньше. Механизм развития хронической болезни почек при НАЖБП до конца не ясен, но связывается с имеющимся у пациента ожирением (являющимся фактором риска для возникновения в том числе и данного заболевания) [43, 44]. При этом отмечается и роль полиморфизмов генов, связанных с НАЖБП, что будет описано далее.

Так, например, влияние вышеописанных генов *HSD17B13* и *GSKR* проявляется следующим образом.

Полиморфизм rs72613567:ТА гена *HSD17B13* связан с менее выраженной недостаточностью почек, что

выражается, в свою очередь, в меньших значениях альбумина в моче и отношения альбумин / креатинин. В педиатрической популяции с НАЖБП носители данного аллеля показывают куда более высокую скорость клубочковой фильтрации, нежели пациенты с диким типом, что также может говорить в пользу защитного влияния на функцию почек при НАЖБП [45, 46].

Для гена *GSKR* такой связи обнаружено не было, равно как и влияния на показатели работы почек, например скорость клубочковой фильтрации и уровень альбумина в моче [47, 48]. Но вклад в развитие почечной недостаточности могут вносить и другие негативные предикторы развития НАЖБП. Так, полиморфизм гена *PNPLA3* rs738409 способствует разрушению почечных канальцев, а полиморфизм rs58542926 гена *TM6SF2*, напротив, обладает протективным свойством [49, 50]. В целом данная проблема разработана недостаточно, не до конца изучен патогенез развития хронической болезни почек на фоне НАЖБП, однозначно и достоверно не установлены факторы риска возникновения данного коморбидного состояния, и не до конца изучена роль генетических факторов риска, исключительно связанных не только с развитием почечной недостаточности при данном заболевании, но и сопутствующих развитию НАЖБП в первую очередь.

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *HFE* И *СР* БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ОБМЕНЕ ЖЕЛЕЗА НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Другим, не менее важным коморбидным состоянием при НАЖБП является гемохроматоз. [51]. Считается, что наличие ожирения является фактором риска для пациентов с гемохроматозом, поскольку усиливает повреждающий эффект отложений железа в печени [52, 53]. Обратная же ситуация, когда гемохроматоз является сопутствующим заболеванием при метаболических нарушениях, например НАЖБП, изучена меньше, равно как и роль полиморфизмов генов, связанных с развитием гемохроматоза. Одним из таких генов является *HFE*.

Данный ген расположен на коротком плече 6 и кодирует одноименный белок, который является МНС (major histocompatibility complex) I-подобным белком. Его основная функция – контроль абсорбции железа. Он способен связывать рецептор трансферрина, таким образом уменьшая его сродство к трансферрину, который несет на себе ионы железа. Поскольку он относится к классу МНС I-подобных белков, то имеет много сходных черт в строении с белками данного класса МНС. В нем выделяют $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -домены, состоящие из 8 антипараллельных β -листов, которые находятся на 2 антипараллельных α -спиралях. Следом за ними расположены два иммуноглобулиновых домена ($\alpha 3$ и $\beta 2m$). Именно домен $\alpha 3$ и оказывается пораженным мутацией, в ходе которой происходит замена цистеина в положении 260 на тирозин (rs1800562, C282Y), что не дает образоваться дисульфидному мостику с цистеином в положении 203, что нарушает фолдинг белка, и, как следствие,

его функциональность [54, 55]. Эта мутация (rs1800562) ассоциирована со сниженным уровнем гепсидина в сыворотке, что приводит к нарушению регуляции абсорбции железа и его повышенному накоплению в гепатоцитах. Другой полиморфизм – rs1799945 (H63D) так же принимает участие в прогрессии НАЖБП, что, впрочем, не связано с отложением железа в гепатоцитах [56]. На модельных организмах отмечались следующие эффекты данных полиморфизмов на течение НАЖБП. Так, исследование, проведенное на нокаутных мышах по гену *HFE*, показало, что употребление ими корма с большим количеством жиров вызывает более выраженное ожирение, нежели в контрольной группе. Также наблюдался повышенный уровень АЛТ (аланинаминотрансфераза) и холестерина и ярко выраженный фиброз и стеатоз. Кроме того, было обнаружено изменение экспрессии генов, связанных с обменом жирных кислот и железа (повышение и понижение экспрессии соответственно), а также повышенный уровень оксидативного стресса гепатоцитов. С другой стороны, мыши, которые были нокаутированы по генам *HFE* и *HJV*, не имели выраженного фиброза и стеатоза, при развитии гемохроматоза. При этом частично нокаутные по гену *HFE* мыши не имели нарушения метаболизма жирных кислот, гетерозиготная аллель была связана только с нарушениями обмена глюкозы [57–59].

У пациентов с НАЖБП мутации *C282Y* и *H63D* оказывают следующие эффекты: определяют предрасположенность к инсулинорезистентности и возможному развитию сахарного диабета 2-го типа, а также к возможным нарушениям порфиринового обмена. Кроме того, метаанализ 5 758 случаев и 14 741 контроля показывает влияние данных мутаций на развитие гепатоцеллюлярной карциномы (*C282Y* повышает риск ее развития в общей популяции в целом) и НАЖБП, однако их как одиночное, так и совокупное влияние не связано с развитием цирроза [60, 61].

Последние исследования, использующие полногеномное секвенирование, показали, что помимо уже известных полиморфизмов гена *HFE*, у пациентов с НАЖБП отмечаются также мутации гена церулоплазмينا. Церулоплазмин также участвует в обмене железа. Сам белок состоит из 6 купредоксиновых доменов, домены 2, 4 и 6 содержат центры связывания ионов меди 1-го и 3-го типа, между 1-м и 6-м доменом расположен сайт связывания. У домена 1 также отмечен сайт связывания ионов Ca^{2+} с наружной стороны, который предположительно участвует в стабилизации конформации белка, а также одного из гликановых участков. Сходную структурную функцию несут и ионы калия и магния.

Показано, что у пациентов с НАЖБП, несущих мутации церулоплазмينا, наблюдался повышенный уровень ферритина и сидероз печени, также в этой группе пациентов отмечался более выраженный фиброз. У детей с тяжелой НАЖБП (*NAS* > 5) отмечалось снижение активности церулоплазмينا и соотношения церулоплазмин / трансферрин, как и общей концентрации церулоплазмينا в плазме, дети с менее выраженной НАЖБП (*NAS* < 5) не имели

как сниженной концентрации данного белка в плазме, так и какого-либо нарушения его функции. Эти данные позволяют рассмотреть *CP* как один из генов-кандидатов, связанных с негативным прогнозом НАЖБП [62–64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом понимание того, как прогрессирует НАЖБП, как избыточное накопление жиров в печени оказывает влияние на функционирование гепатоцитов, их клеточный цикл и на окружающие их клетки, приводя к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, делает область превентивной диагностики для этого заболевания невероятно актуальной.

Рассмотренные гены *HSD17B13* (rs72613567:TA), *GCKR* (rs780094 и rs1260326), *HFE* (rs1800562 и rs1799945), *CP* позволяют говорить о том, что их вклад в течение и возможную прогрессию НАЖБП достаточно значительный. *HSD17B13*, несмотря на частичную потерю функциональности, способен оказывать протективный эффект за счет сохранения адекватного метаболизма ретинола. *GCKR* оказывает влияние на снижение уровня глюкозы в крови, но, тем не менее, несет негативное влияние на состояние печени пациентов с НАЖБП. Механизмы данного явления изучены довольно плохо. Мутации в генах *HFE* и *CP*, связанных с обменом железа

в организме, предположительно приводят к его избыточному накоплению в гепатоцитах. Это в совокупности с избыточным запасанием жиров может приводить к более усугубленному воспалительному процессу и повышенному уровню оксидативного стресса. Оба этих процесса вносят негативный вклад в развитие фиброза и его возможную прогрессию в цирроз. Но, безусловно, данная проблема изучена недостаточно, чтобы говорить об однозначных патогенетических механизмах. Кроме того, вызывает интерес вопрос фенотипического проявления описанных в статье полиморфизмов (равно как и других изучаемых в контексте НАЖБП) в зависимости от этнической принадлежности. Давно известные особенности метаболизма макронутриентов у представителей разных рас и их влияние на протекание НАЖБП могут получить новое прочтение благодаря лучшему пониманию того, как полиморфизмы генов, связанных с обменом жиров и углеводов влияют на эти процессы как в позитивном, так и в негативном ключе.

Несмотря на значительный прогресс в вопросе исследования генетических основ неалкогольной жировой болезни печени, до рутинной клинической практики так и не дошла оценка генетических маркеров.



Поступила / Received 16.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2023

Принята в печать / Accepted 23.01.2023

Список литературы / References

- Vernon G., Baranova A., Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
- Marchesini G., Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: Only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol.* 2015;62(1):15–17. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.023>.
- Kitamoto T., Kitamoto A., Yoneda M., Hyogo H., Ochi H., Nakamura T. et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet.* 2013;132(7):783–792. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1294-3>.
- Speliotes E., Yerges-Armstrong L., Wu J., Hernaez R., Kim L., Palmer C. et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
- Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B., Zhou H., Tybjaerg-Hansen A. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver diseases. *Nat Genet.* 2014;46(4):352–356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>.
- Basyte-Bacevice V., Skieceviciene J., Valentiene I., Sumskiene J., Petrenkiene V., Kondrackiene J. et al. TM6SF2 and MBOAT7 Gene Variants in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1277. <https://doi.org/10.3390/ijms20061277>.
- Krawczyk M., Rau M., Schattenberg J., Bantel H., Pathil A., Demir M. et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res.* 2017;58(1):247–255. <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>.
- Chambers J., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M., Van der Harst P. et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet.* 2011;43(11):1131–1138. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
- Abul-Husn N., Cheng X., Li A., Xin Y., Schurmann C., Stevis P. et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1096–1106. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712191>.
- Nelson J., Bhattacharya R., Lindor K., Chalasani N., Raaka S., Heathcote E. et al. HFE C282Y mutations are associated with advanced hepatic fibrosis in Caucasians with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;46(3):723–729. <https://doi.org/10.1002/hep.21742>.
- Ma Y., Karki S., Brown P., Lin D.D., Podszun M.C., Zhou W. et al. Characterization of essential domains in HSD17B13 for cellular localization and enzymatic activity. *J Lipid Res.* 2020;61(11):1400–1409. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000907>.
- Ma Y., Belyaeva O., Brown P., Fujita K., Valles K., Karki S. et al. HSD17B13 is a Hepatic Retinol Dehydrogenase Associated with Histological Features of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;69(4):1504–1519. <https://doi.org/10.1002/hep.30350>.
- Ma Y., Brown P., Lin D., Ma J., Feng D., Belyaeva O. et al. 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Deficiency Does Not Protect Mice From Obesogenic Diet Injury. *Hepatology.* 2021;73(5):1701–1716. <https://doi.org/10.1002/hep.31517>.
- Pirola C., Garaycoechea M., Flichman D., Arrese M., Martino J., Gazzi C. et al. Splice variant rs72613567 prevents worst histologic outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res.* 2019;60(1):176–185. <https://doi.org/10.1194/jlr.P089953>.
- Bellan M., Coletta C., Barbaglia M., Salmi L., Clerici R., Mallela V. et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Relationship between Nongenetic Factors and PNPLA3/HSD17B13 Polymorphisms. *Diabetes Metab J.* 2019;43(5):700–710. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0201>.
- Scheiner B., Stattermayer A., Schwabl P., Bucsics T., Paternostro R., Bauer D. et al. Impact of HSD17B13 rs72613567 genotype on hepatic decompensation and mortality in patients with portal hypertension. *Liver Int.* 2020;40(2):393–404. <https://doi.org/10.1111/liv.14304>.
- Vilar-Gomez E., Pirola C., Sookoian S., Wilson L., Liang T., Chalasani N. The Protection Conferred by HSD17B13 rs72613567 Polymorphism on Risk of Steatohepatitis and Fibrosis May Be Limited to Selected Subgroups of Patients With NAFLD. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(9):e00400. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000400>.
- Luukkonen P., Tukiainen T., Juuti A., Sammalkorpi H., Haridas N., Niemela O. et al. Hydroxysteroid 17-β dehydrogenase 13 variant increases phospholipids and protects against fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *JCI Insight.* 2020;5(5):e132158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132158>.
- Ting Y., Kong A., Zain S., Chan W., Tan H., Mohamed Z. et al. Loss-of-function HSD17B13 variants, non-alcoholic steatohepatitis and adverse liver outcomes: Results from a multi-ethnic Asian cohort. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(3):486–498. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0162>.

20. Liu W, Eslam M, Zheng K, Ma H, Rios R, Lv M. et al. Associations of Hydroxysteroid 17-beta Dehydrogenase 13 Variants with Liver Histology in Chinese Patients with Metabolic-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):194–202. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00151>.
21. Jansson-Knodell C, Gawrieh S, McIntyre A, Liang T, Hegele R, Chalasani N. APOB and PNPLA3 Double Heterozygosity in a Father-Son Pair with Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2020;71(1):383–385. <https://doi.org/10.1002/hep.30874>.
22. Kallwitz E, Tayo B, Kuniyoshi M, Daviglus M, Zeng D, Isasi C, Cotler S. Association of HSD17B13 rs72613567:TA with non-alcoholic fatty liver disease in Hispanics/Latinos. *Liver Int*. 2020;40(4):889–983. <https://doi.org/10.1111/liv.14387>.
23. Pautsch A, Stadler N, Lohle A, Rist W, Berg A, Glocker L. et al. Crystal Structure of Glucokinase Regulatory Protein. *Biochemistry*. 2013;52(20):3523–3531. <https://doi.org/10.1021/bi4000782>.
24. Choi J, Seo M, Kyeong H, Kim E, Kim H. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(25):10171–10176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300457110>.
25. Costanzo A, Belardinelli F, Bailetti D, Sponziello M, D'Erasmo L, Polimeni L. et al. Evaluation of Polygenic Determinants of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) By a Candidate Genes Resequencing Strategy. *Sci Rep*. 2018;8(1):3702. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21939-0>.
26. Xu L, Yin L, Qi Y, Tan X, Gao M, Peng J. 3D disorganization and rearrangement of genome provide insights into pathogenesis of NAFLD by integrated Hi-C, Nanopore, and RNA sequencing. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(10):3150–3164. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.022>.
27. Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, Mitsumoto Y, Umemura A, Kanbara Y. et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0185490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185490>.
28. Speliotes E, Yerges-Armstrong L, Wu J, Hernaez R, Kim L, Palmer C. et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet*. 2011;7(3):e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
29. Petta S, Miele L, Bugianesi E, Camma C, Rosso C, Boccia S. et al. Glucokinase Regulatory Protein Gene Polymorphism Affects Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e87523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087523>.
30. Pirola C, Flichman D, Dopazo H, Gianotti T, Martino J, Rohr C. et al. A Rare Nonsense Mutation in the Glucokinase Regulator Gene Is Associated With a Rapidly Progressive Clinical Form of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatal Commun*. 2018;2(9):1030–1036. <https://doi.org/10.1002/hep4.1235>.
31. Petit J, Masson D, Guieu B, Rollet F, Duvillard L, Bouillet B. et al. GSKR polymorphism influences liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):237–242. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0766-4>.
32. Lin Y, Chang P, Chang M, Ni Y. Genetic variants in GSKR and PNPLA3 confer susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in obese individuals. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):869–874. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079749>.
33. Rees M, Raimondo A, Wang J, Ban M, Davis M, Barret A. et al. Inheritance of rare functional GSKR variants and their contribution to triglyceride levels in families. *Hum Mol Genet*. 2014;23(20):5570–5578. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu269>.
34. Kitamoto A, Kitamoto T, Nakamura T, Ogawa Y, Yoneda M, Hyogo H. et al. Association of polymorphisms in GSKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr J*. 2014;61(7):683–689. <https://doi.org/10.1507/endocr.ej14-0052>.
35. Yang Z, Wen J, Tao X, Lu B, Du Y, Wang M. et al. Genetic variation in the GSKR gene is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. *Mol Biol Rep*. 2011;38(2):1145–1150. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0212-1>.
36. Kaliora A, Kalafati I, Gioxari A, Diolintzi A, Kokkinos A, Dedoussis G. A modified response of NAFLD patients with non-significant fibrosis in nutritional counseling according to GSKR rs1260326. *Eur J Nutr*. 2018;57(6):2227–2235. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1499-7>.
37. Costanzo A, Pacifico L, Chiesa C, Perla F, Ceci F, Angeloni A. et al. Genetic and metabolic predictors of hepatic fat content in a cohort of Italian children with obesity. *Pediatr Res*. 2019;85(5):671–677. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0303-1>.
38. Hudert C, Selinski S, Rudolph B, Blaker H, Lodenkemper C, Thielhorn R. et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(3):540–556. <https://doi.org/10.1111/liv.14006>.
39. Cid-Soto M, Martinez-Hernandez A, Garcia-Ortiz H, Cordova E, Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F. et al. Gene variants in AKT1, GSKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene*. 2018;679:160–171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.076>.
40. Fallo F, Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(9):646–653. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.12.007>.
41. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:33386. <https://doi.org/10.1038/srep33386>.
42. Sung K, Wild S, Byrne C. Resolution of Fatty Liver and Risk of Incident Diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3637–3643. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1519>.
43. Sun D, Jin Y, Wang T, Zheng K, Rios R, Zhang H. et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism*. 2021;115:154433. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154433>.
44. Paik J, Golbali P, Younoszai Z, Mishra A, Trimble G, Younoszai Z. Chronic kidney disease is independently associated with increased mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(2):342–352. <https://doi.org/10.1111/liv.13992>.
45. Sun D, Wang T, Zheng K, Zhang H, Wang X, Targher G. et al. The HSD17B13 rs72613567 variant is associated with lower levels of albuminuria in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(6):1822–1831. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.018>.
46. Sessa A, Umano G, Cirilo G, Passaro A, Verde V, Cozzolino D. et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease and kidney function: Effect of HSD17B13 variant. *World J Gastroenterol*. 2020;26(36):5474–5483. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i36.5474>.
47. Dekkers I, Vries A, Smit R, Rosendaal F, Rabelink T, Lamb H, de Mutsert R. The Separate Contributions of Visceral Fat and Liver Fat to Chronic Kidney Disease-Related Renal Outcomes. *J Ren Nutr*. 2020;30(4):286–295. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.09.002>.
48. Costanzo A, Pacifico L, D'Erasmo L, Polito L, Di Martino M, Perla F. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), But not Its Susceptibility Gene Variants, Influences the Decrease of Kidney Function in Overweight/Obese Children. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4444. <https://doi.org/10.3390/ijms20184444>.
49. Sun D, Zheng K, Xu G, Ma H, Zhang H, Pan X. et al. PNPLA3 rs738409 is associated with renal glomerular and tubular injury in NAFLD patients with persistently normal ALT levels. *Liver Int*. 2020;40(1):107–119. <https://doi.org/10.1111/liv.14251>.
50. Musso G, Cassader M, Gambino R. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Gene Variants Affect Renal Disease and Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2015;62(2):658–659. <https://doi.org/10.1002/hep.27643>.
51. Ryan E, Ryan J, Russell J, Coughlan B, Tjalsma H, Swinkels D. et al. Correlates of Hepcidin and NTBI according to HFE Status in Patients Referred to a Liver Centre. *Acta Haematol*. 2015;133(2):155–161. <https://doi.org/10.1159/000363490>.
52. Powell E, Ali A, Clouston A, Dixon J, Lincoln D, Purdie D. et al. Steatosis Is a Cofactor in Liver Injury in Hemochromatosis. *Gastroenterology*. 2006;129(6):1937–1943. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.015>.
53. Walsh A, Dixon J, Ramm G, Hewett D, Lincoln D, Anderson G. et al. The Clinical Relevance of Compound Heterozygosity for the C282Y and H63D Substitutions in Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1403–1410. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.009>.
54. Lebron J, Bennett M, Vaughn D, Chirino A, Snow P, Minter G. et al. Crystal Structure of the Hemochromatosis Protein HFE and Characterization of Its Interaction with Transferrin Receptor. *Cell*. 1998;93(1):111–123. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81151-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81151-4).
55. Traeger L, Schnitzler J, Dogan D, Oguama D, Kuhlmann T, Muckenthaler M. et al. HFE and ALK3 act in the same signaling pathway. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:501–505. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.023>.
56. Nelson J, Brunt E, Kowdley K. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology*. 2012;56(5):1730–1740. <https://doi.org/10.1002/hep.25856>.
57. Tan T, Crawford D, Jaskowski L, Murphy T, Heritage M, Subramaniam N. et al. Altered lipid metabolism in Hfe-knockout mice promotes severe NAFLD and early fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G865–G876. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00150.2011>.
58. Wagner J, Fillebeen C, Haliotis T, Charlebois E, Katsarou A, Mui J. et al. Mouse models of hereditary hemochromatosis do not develop early liver fibrosis in response to a high fat diet. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221455>.
59. Britton L, Jaskowski L, Bridle K, Santampurwala N, Reiling J, Musgrave N. et al. Heterozygous Hfe gene deletion leads to impaired glucose homeostasis, but not liver injury in mice fed a high-calorie diet. *Physiol Rep*. 2016;4(12):e12837. <https://doi.org/10.14814/phy2.12837>.
60. Кривошеев А.Б., Максимов В.Н., Воевода М.И., Куимов А.Д., Кондратова М.А., Тугулева Т.А. и др. Аллели C282Y и H63D гена HFE, инсулинорезистентность и предрасположенность к нарушению порфиринового обмена при

- неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):39–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alleli-s282y-i-n63d-gena-hfe-insulinorezistentnost-i-predraspolozhennost-k-narusheniyu-porfirinovogo-obmena-pri-nealkogolnoy-zhirovoy/viewer>. Krivosheev A.B., Maximov V.N., Voevoda M.I., Kuimov A.D., Kondratova M.A. Tuguleva T.A. et. al. Alleles C282Y and H63D HFE gene, insulin resistance and susceptibility to disturbance of porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(3):39–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alleli-s282y-i-n63d-gena-hfe-insulinorezistentnost-i-predraspolozhennost-k-narusheniyu-porfirinovogo-obmena-pri-nealkogolnoy-zhirovoy/viewer>.
61. Ye Q, Qian B, Yin W, Wang F, Han T. Association between the HFE C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163423>.
 62. Corridani E., Buzzetti E., Dongiovanni P., Scarlini S., Caleffi A., Pelusi S. et. al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD. *J Hepatol*. 2021;75(3):506–513. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.014>.
 63. Bento I., Peixoto C., Zaitsev V., Lindley P. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2007;D63:240–248. <https://doi.org/10.1107/S090744490604947X>.
 64. Nobili V., Siotto M., Bedogni G., Rava L., Pietrobattista A., Panera N. et al. Levels of Serum Ceruloplasmin Associate With Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):370–375. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31827aced41>.

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; профессор, Сибирский федеральный университет; 660041, Россия, Красноярск, пр. Свободный, д. 79; ovsmirnova71@mail.ru

Лагутинская Дарья Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; аспирант, Сибирский федеральный университет; 660041, Россия, Красноярск, пр. Свободный, д. 79; dlagut1210@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Professor, Siberian Federal University; 79, Svobodnyy Ave, Krasnoyarsk, 660041, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Darya V. Lagutinskaya, Junior Research Associate, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Postgraduate Student, Siberian Federal University; 79, Svobodnyy Ave, Krasnoyarsk, 660041, Russia; dlagut1210@gmail.com

Стратификация рисков при алкогольных циррозах печени: клинический разбор

Т.Е. Полунина, <https://orcid.org/0000-0003-2182-8379>, poluntan@mail.ru

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

Резюме

Цирроз печени (ЦП) – это заболевание печени на поздней стадии, при котором здоровая ткань заменяется рубцовой и печень необратимо повреждается. Клиническое течение ЦП в основном определяется прогрессирующим нарастанием портальной гипертензии, гипердинамической циркуляцией, бактериальной транслокацией и активацией системного воспаления. Различные степени тяжести состояния пациентов, включая компенсированный и декомпенсированный цирроз, связаны с прогрессированием этих механизмов и могут быть оценены по гемодинамическим или клиническим характеристикам. Для описания клинического течения заболевания рассматривается подход с несколькими состояниями. Острая хроническая печеночная недостаточность может возникать как при декомпенсированном, так и при компенсированном циррозе и всегда связана с высокой смертностью. Возрастающая тяжесть болезненных состояний подтолкнула к оценке клинических состояний ЦП с использованием различных диагностических и прогностических шкал, учитывающих конкурирующие риски прогноза и эффективности лечения ЦП. При выборе лечебной тактики у пациентов с ЦП необходимо оценивать тяжесть их состояния с учетом различных показателей функциональных проб печени. Чаще всего для этой цели применяется оценочная шкала Чайлд – Тюркотта – Пью (Child – Turcotte – Pugh). Диагностика ЦП включает оценку пациентов на предмет алкогольного расстройства и признаков прогрессирующего заболевания печени. Степень фиброза печени определяют с помощью УЗИ, транзитной эластографии, МРТ, измерения биомаркеров сыворотки крови и гистологии биопсии печени. Воздержание от алкоголя, достигаемое с помощью психосоматического вмешательства, является лучшим немедикаментозным лечением для всех стадий болезни. Основа концепции фармакотерапии алкогольных ЦП и их осложнений заключается в воздействии на патогенетические компоненты данной патологии. В случае прогрессирования заболевания в декомпенсированный цирроз или гепатоцеллюлярную карциному может потребоваться трансплантация печени. В представленном клиническом случае рассматривается тактика ведения больного ЦП алкогольного генеза с применением современных методов дифференциальной диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: алкоголь, биопсия, гепатит, гепатоцит, метаболизм, стеатоз, печеночная энцефалопатия

Для цитирования: Полунина Т.Е. Стратификация рисков при алкогольных циррозах печени: клинический разбор. *Медицинский совет.* 2023;17(8):126–134. <https://doi.org/10.21518/ms2023-129>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Risk stratification in alcoholic cirrhosis of the liver: a case study

Tatiana E. Polunina, <https://orcid.org/0000-0003-2182-8379>, poluntan@mail.ru

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

Abstract

Liver cirrhosis (LC) is an advanced stage of liver disease in which healthy liver tissue is replaced with scar tissue and the liver is irreversibly damaged. The clinical course of LC is mostly determined by the progressive increase of portal hypertension, hyperdynamic circulation, bacterial translocation, and activation of systemic inflammation. Different degrees of disease severity in patients, including compensated and decompensated cirrhosis, are related to the progression of these mechanisms and may be recognized by hemodynamic or clinical characteristics. A multi-state approach has been considered to describe the clinical course of the disease. An acute exacerbation of a chronic liver failure may occur either in decompensated or in compensated cirrhosis and is always associated with a high short-term mortality. The increasing severity of disease states prompted the assessment of the LC states using different diagnostic and prognostic scales accounting for competing risks for prognosis and LC treatment efficacy. When choosing the disease management in patients with LC, it is required to assess the severity of their condition, taking into account the results of various liver function tests. The Child-Turcotte-Pugh score is most often used for this purpose. The diagnosis of LC includes evaluation of patients for alcohol disorder and signs of advanced liver disease. The degree of liver fibrosis is determined using ultrasound imaging, transient elastography, MRI, measurements of serum biomarkers, and liver biopsy histology. Alcohol abstinence achieved through psychosomatic intervention is the best non-drug treatment for all stages of the disease. The concept of pharmacotherapy of alcoholic LC and their complications is based on the influence on the pathogenetic components of this pathology. If the disease progresses to decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma, liver transplantation may be required. The clinical case discusses the management of a patient with LC of alcoholic origin using modern methods of differential diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: alcohol, biopsy, hepatitis, hepatocyte, metabolism, steatosis, hepatic encephalopathy

For citation: Polunina T.E. Risk stratification in alcoholic cirrhosis of the liver: a case study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):126–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-129>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) характеризуется фиброзом и образованием узелков в печени вследствие хронического заболевания, что приводит к изменению нормальной дольковой структуры печени. Термин «цирроз» впервые был введен Лазннеком в 1826 г., он происходит от греческого термина *skírrōs* – твердый.

В настоящее время спектр заболеваний и патологических состояний, при которых может развиваться ЦП, хорошо известен. Это:

- хроническое злоупотребление алкоголем;
- хронические вирусные гепатиты (гепатит В, С и D);
- накопление жира в печени (неалкогольная жировая болезнь печени);
- накопление железа в организме (гемохроматоз);
- кистозный фиброз;
- накопление меди в организме (болезнь Вильсона – Коновалова);
- патология в желчных протоках (билиарная атрезия);
- дефицит альфа-1-антитрипсина;
- наследственные нарушения метаболизма сахара (галактоземия или болезнь накопления гликогена);
- генетическое расстройство пищеварения (синдром Алажиля);
- заболевание печени, вызванное нарушением в иммунной системе организма (аутоиммунный гепатит);
- разрушение желчных протоков (первичный билиарный холангит);
- склерозирование и рубцевание желчных протоков (первичный склерозирующий холангит);
- инфекционные заболевания (сифилис, бруцеллез);
- лекарственные повреждения печени.

Иногда причину ЦП установить не удастся. В таком случае диагноз формулируется как криптогенный ЦП.

ЦП является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в России и за рубежом. Согласно данным, полученным исследователями в рамках Программы по изучению заболеваний печени, за период с 1990 по 2017 г. количество смертей по причине ЦП в мире выросло с 899 000 (1,9% от всех смертей) до 1 323 000 случаев (2,4% всех смертей) соответственно, при этом число декомпенсированных ЦП увеличилось практически в 2 раза (1990 – 5,2 млн чел., 2017 – 10,6 млн чел.) [1]. Основными этиологическими факторами заболеваний печени в России являются злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты В и С. На *рис. 1* представлена картина этиологических факторов ЦП по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени [2].

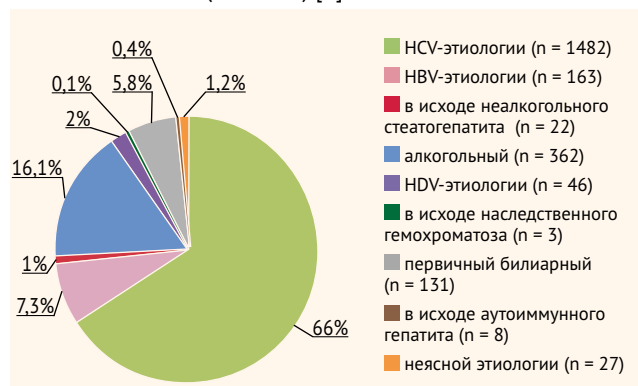
ПАТОГЕНЕЗ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Основными патогенетическими факторами в развитии ЦП являются некроз паренхимы, регенерация гепатоцитов, прогрессирующий фиброз и изменения сосудистого русла печени. В результате прямого действия этиологического фактора и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, может возникнуть массивный некроз паренхимы. На месте погибших клеток разрушается ретикулиновый каркас и образуется рубец.

В результате прямого действия этиологического фактора (алкоголя) и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, могут возникать массивные некрозы паренхимы. При некрозе гепатоцитов выделяются вещества (цитокины, хемокины и факторы роста), стимулирующие регенерацию клеток и процесс фиброза. При этом регенерация гепатоцитов протекает без должной координации, формируются участки избыточной регенерации печеночных клеток – узлы регенерации, которые сдавливают кровеносные сосуды и желчные протоки, способствуя нарушению микроциркуляции, портальной гипертензии и холестаза. Вместе с тем узлы регенерации служат основой для формирования регенеративных аденом печени, которые со временем могут трансформироваться в аденокарциномы. Основным источником соединительной ткани при хроническом поражении печени считаются звездчатые клетки печени (липоциты, клетки Ито). Клетки Ито, активированные фактором роста TGF- β , синтезируют коллаген и другие белки, которые откладываются в пространстве Диссе

● **Рисунок 1.** Доля этиологических факторов цирроза печени по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени (n = 2244) [2]

● **Figure 1.** The proportion of etiological factors of liver cirrhosis according to the Moscow regional register of patients with liver diseases (n = 2244) [2]



и нарушают обменные процессы между гепатоцитами и кровью [3].

Портальное кровообращение представляет собой область кровообращения печени, желудка, кишечника, поджелудочной железы и селезенки. Перестройка сосудистого русла проявляется в появлении многочисленных анастомозов между артериальными и венозными сосудами, их капилляризации и исчезновении в ряде случаев центральных вен в долях печени. Нарушение нормальной сосудистой архитектоники печени приводит к повышению давления в системе воротной вены, которое в норме у человека не превышает 3–7 мм рт. ст.

Обязательный признак ЦП – портальная гипертензия – характеризуется постоянным повышением уровня давления в системе воротной вены более 12 мм рт. ст. и (или) портального градиента давления (разница между давлением в портальной и нижней полой вене) более 7 мм рт. ст. Давление, превышающее 20 мм рт. ст., сопровождается развитием коллатералей. Значительная часть крови при этом проходит через печень, минуя ее паренхиму, что резко снижает снабжение гепатоцитов кислородом и питательными веществами, вызывая гипоксию и голодание клеток. Клинически портальная гипертензия включает увеличение размеров селезенки, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) и желудка, асцит.

Факторами риска для развития ЦП являются: злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, наличие вирусного гепатита в анамнезе.

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся следующие [4, 5]:

- печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка;
- асцит (с инфицированием асцитической жидкости или без него);
- гепаторенальный синдром;
- гипонатриемия разведения;
- инфекционные осложнения: спонтанный бактериальный перитонит (СБП).

СИМПТОМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ЦП развивается после длительного периода воспаления печени, в результате которого здоровая паренхима печени замещается фиброзной тканью и регенеративными узелками, что приводит к портальной гипертензии. Заболевание переходит из бессимптомной фазы (компенсированный цирроз) в декомпенсированный цирроз, осложнения которого часто приводят к госпитализации, ухудшению качества жизни и высокой смертности. Декомпенсация у больных ЦП обычно определяется по проявлению асцита, кровотечения из ВРВП, ПЭ и у некоторых пациентов повышения концентрации билирубина. Прогрессирующая портальная гипертензия, системное воспаление и печеночная недостаточность приводят к летальным исходам [6, 7].

Цирроз часто не имеет признаков или симптомов до тех пор, пока поражение печени не станет обширным.

Когда признаки и симптомы действительно возникают, они могут включать:

- усталость;
- гематомы;
- потерю аппетита;
- тошноту;
- отеки на ногах, ступнях или лодыжках;
- потерю массы тела;
- зуд кожи;
- пожелтение кожи и слизистых глаз (желтуха);
- скопление жидкости в брюшной полости (асцит);
- паукообразные кровеносные сосуды на коже воротной зоны (телеангиоэктазии);
- покраснение ладоней рук (печеночные ладони);
- отсутствие или изменение цикла менструаций, не связанных с менопаузой (у женщин);
- потерю полового влечения;
- увеличение груди (гинекомастия) или атрофию яичек (мужчин);
- спутанность сознания;
- сонливость;
- невнятную речь (ПЭ) (см. рис. 2)¹.

ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

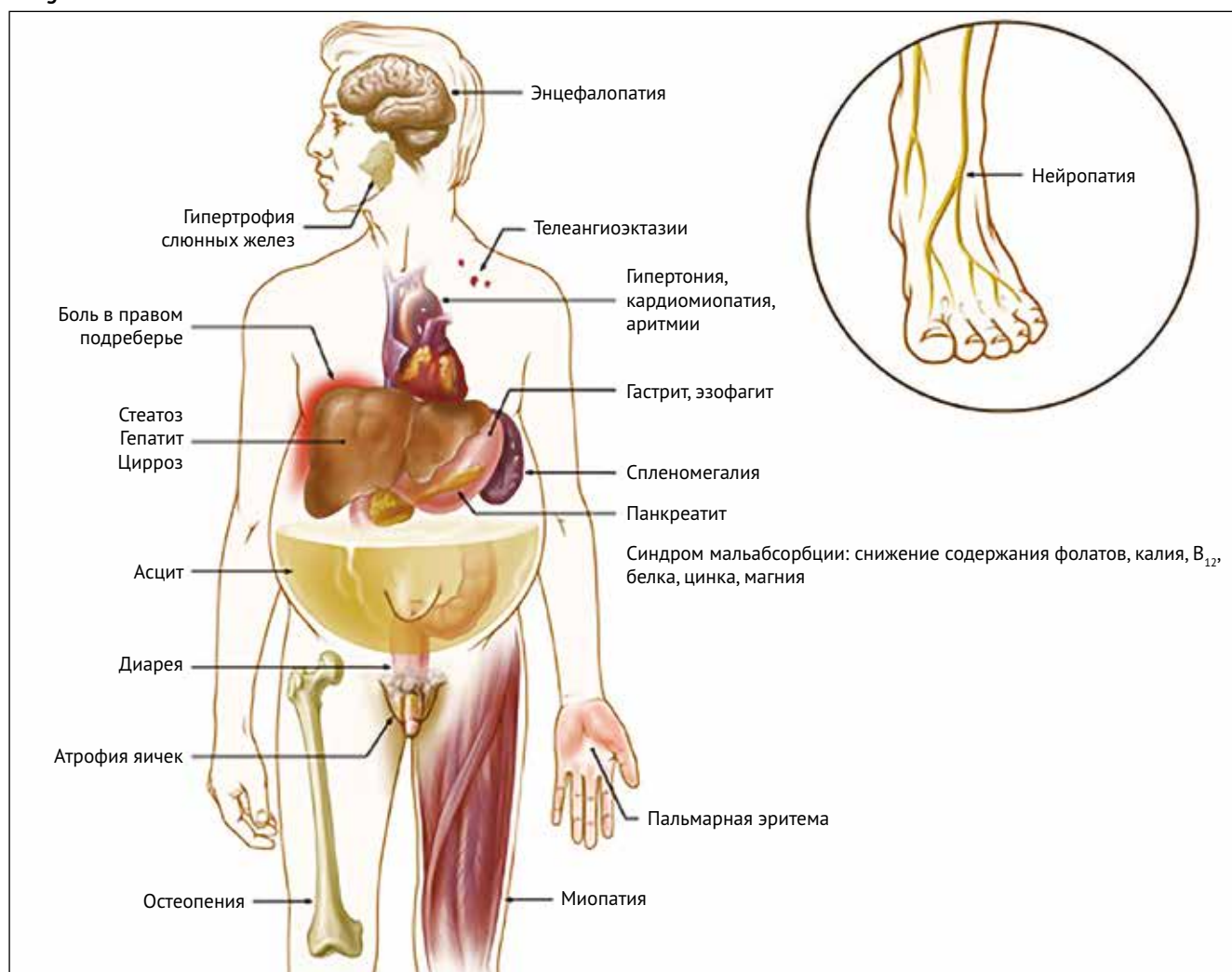
Основой для диагностики алкогольного ЦП является установление прямой этиологической роли алкоголя у конкретного пациента, ввиду чего ключевое значение имеет сбор анамнеза. К сожалению, у пациентов данной группы имеется склонность скрывать факт злоупотребления спиртными напитками. В таком случае целесообразно проведение опроса родственников пациента и использование специального анкетирования (например, опросники CAGE (Cut Annoyed Guilty Eye-opener), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), AUDIT-C (сокращенный вариант теста AUDIT) и др.) [8–11]. Диагноз алкогольного цирроза обычно подозревается при документированном регулярном потреблении алкоголя в пересчете на чистый этанол более 20 г/сут у женщин и более 30 г/сут у мужчин при наличии клинических и (или) гистологических показателей, указывающих на повреждение печени.

Постановка клинического диагноза основывается на анализе физикальных данных, лабораторных показателей и клинических признаков (табл. 1). Проведение биопсии печени может быть оправдано в отдельных случаях для подтверждения диагноза, а также исключения других причин заболевания печени и более точной характеристики степени повреждения, прогнозирования и принятия терапевтических решений.

Для исключения других причин повреждения печени проводятся дополнительные лабораторные исследования, включая определение вирусов гепатитов А, В и С (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HCV IgM), аутоиммунные маркеры (ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52), насыщение трансферрина, уровень трансферрина, α 1-антитрипсин, а в некоторых случаях также сыровороточный церулоплазмин [12–15].

¹ Johns Hopkins Medicine. *Alcoholic Liver Disease*. Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/docs/pdfs/liver/alcoholic_liver_disease.pdf.

● **Рисунок 2.** Клинические проявления цирроза печени*
 ● **Figure 2.** Clinical manifestations of liver cirrhosis*



* Johns Hopkins Medicine. *Alcoholic Liver Disease*. Available at: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_docs/_pdfs/liver/alcoholic_liver_disease.pdf.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печень, селезенка, диаметр воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки. Заметное повышение эхогенности печени указывает на наличие жировой дистрофии или фиброза. Увеличение селезенки, расширение диаметра воротной системы и видимые коллатерали свидетельствуют о наличии портальной гипертензии. При УЗИ можно выявить наличие асцитической жидкости в брюшной полости.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), цель которой – определение степени выраженности ВРВП. При их отсутствии исследование повторяют с интервалом 1 раз в 3 года.

- I степень – ВРВП спадаются при нагнетании воздуха в пищевод;
- II степень – промежуточная между I и III;
- III степень – ВРВП вызывают окклюзию пищевода и просвета.

Биопсию печени с гистологическим исследованием биоптата (определение фиброза и индекса гистологи-

ческой активности) можно проводить при приемлемых коагуляционных показателях (международное нормализованное отношение (МНО) менее 1,3 или протромбированный индекс более 60%, количество тромбоцитов более $60 \times 10^9/\text{л}$). Проведение процедуры под контролем УЗИ позволяет уменьшить риск развития осложнений.

Дополнительные инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: печени, селезенки, почек, поджелудочной железы – при необходимости для уточнения диагноза.

Для оценки тяжести состояния больных ЦП чаще всего применяется классификация по Child – Turcotte – Pugh (табл. 2)² [16, 17]. При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме баллов 12 и более – 2 мес.

Существуют разные оценки выживаемости больных ЦП, которые представлены в табл. 3³.

² Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд – Пью (Чайлд – Туркот – Пью). Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>.

³ Там же.

● **Таблица 1.** Постановка клинического диагноза цирроза печени

● **Table 1.** Establishing a clinical diagnosis of liver cirrhosis

Статус	Показатель
Физикальное обследование	
Конституционный	<ul style="list-style-type: none"> Высокая температура
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> Телеангиоэктазии Увеличение околушунных и слезных желез Пальмарная эритема Желтуха Уменьшение волос на теле Гинекомастия
Опорно-двигательный	<ul style="list-style-type: none"> Контрактура Дююитрена Атрофия мышц конечностей
Мочеполовой	<ul style="list-style-type: none"> Атрофия яичек
Брюшная полость	<ul style="list-style-type: none"> Гепатомегалия Спленомегалия Асцит
Неврологический	<ul style="list-style-type: none"> Астериксис Замешательство, ступор
Результаты лабораторных исследований	
Синтетическая функция печени	<ul style="list-style-type: none"> Гипербилирубинемия (обычно конъюгированная) Длительное протромбиновое время Гипоальбуминемия
Уровни ферментов печени	<ul style="list-style-type: none"> Повышенные уровни АСТ, Ед/л Соотношение АСТ/АЛТ примерно 2 : 1
Гематологический	<ul style="list-style-type: none"> Анемия Лейкоцитоз или лейкопения Тромбоцитопения Повышенный уровень глобулина в сыворотке
Метаболический	<ul style="list-style-type: none"> Повышенный уровень аммиака в крови Гипергликемия Респираторный алкалоз Гипомагниемия Гипофосфатемия Гипонатриемия Гипокалиемия

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

ЛЕЧЕНИЕ

Достижения в понимании фиброгенеза печени показали, что этот процесс динамичен и обратим. Клинические данные подтвердили, что любая степень фиброза и даже ЦП потенциально обратимы при разумных терапевтических стратегиях [18–21]. У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляют алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдается выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D.

При ЦП целесообразно назначение диеты, богатой белками (не менее 1,0–1,5 г/кг массы тела), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000 ккал/сут, 35–40 ккал/кг/сут), достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислоты), восполняющей дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов – магния, селена, цинка. Для восстановления нутритивного статуса предпочтителен энтеральный путь введения лекарственных средств и питательных смесей, поскольку он более экономичен, позволяет стабилизировать целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, снизить риски бактериальной транслокации и инфекционных осложнений [22].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Концепции фармакотерапии ЦП основаны на купировании патогенетических компонентов данной патологии в зависимости от степени тяжести заболевания. Известно, что эндотоксемия, обусловленная транслокацией бактериальной флоры и микробных эндотоксинов, таких как липополисахариды, пептидогликаны, липопептиды, коррелирует с тяжестью течения, частотой осложнений и смертностью при заболеваниях печени [23]. Именно поэтому контроль эндотоксемии считается основой терапии прогрессирующего ЦП. При ЦП портальная гипертензия может способствовать бактериальной транслокации и повышать уровень эндотоксинов в сыворотке. В свою очередь, эндотоксемия усугубляет портальную гипертензию за счет индукции системной и спланхической

● **Таблица 2.** Классификация степени тяжести цирроза печени по Child – Turcotte – Pugh* [16, 17]

● **Table 2.** Child – Turcotte – Pugh classification for severity of liver cirrhosis* [16, 17]

Оцениваемый параметр	Число баллов в зависимости от значения параметра		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Печеночная энцефалопатия	отсутствует	I–II степень (легкая, терапевтически контролируемая)	III–IV степень (тяжелая, плохо контролируемая)
Протромбиновый индекс, %	>60	40–60	<40
Протромбиновое время, сек	1–4	4–6	>6
Международное нормализованное отношение	<1,70	1,71–2,20	>2,20

* Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд – Пью (Чайлд – Туркот – Пью). Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>.

● **Таблица 3.** Оценка выживаемости больных циррозом печени*

● **Table 3.** Estimation of survival of patients with liver cirrhosis*

Класс по Child – Turcotte – Pugh	Баллы	Годичная выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %
A	5–6	100	85
B	7–9	81	57
C	10–15	45	35

* Классификация тяжести циррозов печени по Чайлд – Пью (Чайлд – Туркот – Пью).
Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/handbook/117/7543>.

вазодилатации и за счет запуска системного воспалительного ответа через фактор некроза опухоли α [24, 25]. По результатам проведенных исследований у пациентов с ЦП отмечены прогрессирующие изменения кишечной микробиоты, которые могут быть вовлечены в патогенез осложнений ЦП. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у пациентов с ЦП встречается часто, распространенность колеблется от 30 до 70%. Это состояние может увеличивать кишечную проницаемость и кишечную транслокацию бактерий, а также повышать уровень эндотоксинов и циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствуя тем самым развитию осложнений ЦП. С учетом вышесказанного в настоящее время сформирована стратегия по лечению и профилактике ключевых патогенетических факторов декомпенсации ЦП. Она включает:

- адресную терапию нарушений микробиоты;
- терапию, направленную на повышенную кишечную проницаемость, что будет приводить к уменьшению бактериальной транслокации;
- коррекцию циркуляторных расстройств;
- лечение воспаления;
- коррекцию портальной гипертензии.

Из-за недостаточной доступности трансплантации печени адресная фармакотерапия, ориентированная на профилактику осложнений и декомпенсации, является основой долгосрочного лечения ЦП [24, 26].

Антибиотики широко применяются в лечении и профилактике таких осложнений ЦП, как резистентный асцит, ПЭ и СБП с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В настоящее время одобрены следующие препараты: рифаксимин, неомицин, метронидазол. В последние годы предпочтение отдается более современному и безопасному рифаксими- α .

Лечение ЦП с резистентным асцитом. Рекомендовано назначение рифаксими- α пациентам с ЦП и рефрактерным асцитом для улучшения выживаемости. Назначение рифаксими- α в дозе 200 мг 4 раза в сутки длительно – не менее 2 нед. пациентам с рефрактерным асцитом продемонстрировало повышение 6-месячной выживаемости [27–29].

Лечение ПЭ. Рекомендовано применение рифаксими- α в суточной дозе 1200 мг в качестве терапии ПЭ любой стадии у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса, уменьшения выражен-

ности астериксиса, снижения стадии энцефалопатии [27, 30–33].

Рифаксимин практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (при пероральном приеме натошак в крови обнаруживается не более 0,4% от принятой дозы). Доказано положительное действие рифаксими- α как на уровень аммония в крови, так и на динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии, в комбинации с лактулозой, при непереносимости лактулозы, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования. Международное исследование в группе пациентов с двумя рецидивами явной ПЭ, направленное на изучение возможности по поддержанию ремиссии, показало превосходство рифаксими- α в сравнении с плацебо (на фоне приема лактулозы – в 91% случаев). Патогенетически обоснованным представляется назначение рифаксими- α для профилактики СБП и других инфекционных осложнений у пациентов с ЦП.

Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Применение рифаксими- α у пациентов с асцитом в начале лечения снижало относительный риск развития осложнений на 42% в течение 6 мес. наблюдения ($p = 0,045$). У пациентов без асцита в начале лечения применение рифаксими- α снижало относительный риск развития осложнений на 61% в течение 6 мес. наблюдения ($p < 0,001$). У пациентов с MELD-12 (шкала MELD – Model for End-Stage Liver Disease) и МНО 1,2 и более коэффициент риска развития любого первого осложнения ЦП при сравнении группы рифаксими- α против плацебо составил 0,41, что указывает на снижение относительного риска развития осложнений на 59% ($p < 0,001$) в течение 6 мес. лечения при использовании рифаксими- α . Применение рифаксими- α ассоциировано со снижением относительного риска развития явной ПЭ в течение 6 мес. наблюдения у пациентов с MELD-12 и МНО 1,2 и более на 68% [34].

Профилактика инфицирования асцитической жидкости. Рекомендовано назначение невсасывающегося кишечного антибактериального препарата рифаксимин- α пациентам с ЦП для первичной и вторичной профилактики инфицированного асцита. Согласно метаанализу имеющихся исследований, назначение рифаксими- α в суточной дозе 1200 или 1100 мг в течение 6–12 мес. показало эффективность препарата для профилактики инфицированного асцита при ЦП. Помимо снижения риска инфицирования асцитической жидкости, у пациентов с ЦП применение рифаксими- α сопровождалось увеличением общей выживаемости, при этом частота развития ассоциированной с *Clostridium difficile* диареи не превышает таковую для пациентов, получающих лактулозу [27, 35, 36].

Профилактика ПЭ. Пациентам со скрытой (минимальной или 1-й стадии) или явной ПЭ рекомендован прием рифаксими- α для поддержания ремиссии и снижения риска госпитализации, связанной с ПЭ. Применение рифаксими- α в дозе 1100 или 1200 мг/сут в течение 6 мес. снижает риск рецидива ПЭ на 58% ($p < 0,0001$) и госпитализации,

связанной с рецидивом ПЭ, на 50% ($p < 0,013$) по сравнению с плацебо. Применение рифаксими́на сопровождается снижением риска осложнений ЦП и увеличением общей выживаемости у пациентов с ПЭ [27, 29, 35, 37].

Для лечения пациентов с явлениями выраженного эндотоксикоза и при любой степени ПЭ за счет выраженного гипоаммониемического эффекта в составе комбинированной терапии рекомендуется назначать препарат орнитин. Учитывая особенности патогенеза развития ПЭ, для ее лечения обосновано применение орнитина, прием которого усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ с высокой эффективностью и безопасностью лечения [27, 38].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 53 года, первый раз поступил в стационар с жалобами на боль в правом подреберье, метеоризм, жидкий стул 5–6 раз в сутки, слабость, недомогание, снижение концентрации внимания. Установлен предварительный диагноз «гепатоспленомегалия неуточненного генеза, ПЭ (?)». Проводилась терапия ПЭ. После 4 дней нахождения в стационаре выписан по собственному желанию под наблюдение гастроэнтеролога в поликлинике по месту жительства.

Повторное обращение через 3 мес. с жалобами на боль и дискомфорт в правом подреберье, слабость, нарушение ритма сна, метеоризм, потемнение мочи, желтушность видимых слизистых и кожных покровов, тремор рук, раздражительность, плаксивость.

Анамнез: со слов пациента употребляет крепкий алкоголь в течение последних 6 лет практически ежедневно. Средняя суточная доза – 400 мл крепкого алкоголя. Индекс массы тела – 33 кг/м². Перенесенные заболевания – криптогенный гепатит. Вредные привычки: злоупотребление алкоголем, по опроснику AUDIT 17 баллов.

Данные объективного осмотра: пациент на вопросы отвечает неохотно, односложно, апатичный, кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. Контрактура Дюпюитрена на фалангах 4-го и 5-го пальца кистей обеих рук. На коже плечевого пояса, груди телеангиоэктазии. Тоны сердца ритмичные, обычной звучности. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык обложен густым серым налетом. Живот увеличен в объеме. Печень при пальпации: край печени острый, контур неровный, консистенция плотная, поверхность гладкая, умеренная болезненность, из-под края реберной дуги +5 см по среднеключичной линии. Селезенка пальпируется, эластичная, гладкая, +2,5 см из-под края реберной дуги, размеры 9 × 16 см. Стул: тенденция к запорам. Желчный пузырь и поджелудочная железа: при пальпации в точке желчного пузыря определяется умеренная болезненность, при глубокой пальпации поджелудочной железы в зоне Шоффара головка не определяется, в точке Дежардена, Мейо – Робсона умеренно болезненна.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований при поступлении пациента. Общий анализ крови: эритроциты $4,52 \times 10^6$ /мкл (норма $3,90\text{--}5,30 \times 10^6$ /мкл),

гемоглобин 15,20 г/дл (норма 12,20–16,80 г/дл), гематокрит 43,80% (норма 37,50–49,50%), средний объем эритроцитов 94,00 фл (норма 81,00–100,00 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците 33,20 пиктограмм (пг) (норма 27,00–34,50 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 34,80 г/дл (норма 32,20–36,90 г/дл), ширина распределения эритроцитов 15,4% (норма 10,0–16,0%), лейкоциты $4,40 \times 10^3$ /мкл (норма $4,00\text{--}10,00 \times 10^3$ /мкл), тромбоциты 140×10^3 /мкл (норма $150\text{--}400 \times 10^3$ /мкл). Биохимические исследования крови до и после лечения представлены в *табл. 4*.

Результаты теста ФиброМакс: F-4, A-2, S-3, N-2.

Маркеры гепатитов: HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV на IgM – отрицательные.

Аутоиммунные маркеры: ANA, AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52 – антитела не обнаружены.

Сывороточный церулоплазмин в пределах нормы.

Генетические тесты наследственного гемохроматоза: C282Y и H63D, патологии не выявлено.

Инструментальные исследования. КТ: гепатоспленомегалия. Портальная вена расширена, $d = 15$ мм.

- **Таблица 4.** Биохимические исследования крови пациента Н.
- **Table 4.** Biochemical blood tests of the patient N.

Лабораторный показатель	Результат		Норма
	До лечения	После лечения	
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	163	42	40
Аланинаминотрансфераза, ед/л	125	37	35
Билирубин общий, мкмоль/л	46,7	20,0	18,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	26,4	0,0–5,8	2,4
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	137	11–64	52
Холестерин, ммоль/л	9,5	3,3–5,4	6,1
Глюкоза, ммоль/л	5,9	3,0–6,1	5,8
Международное нормализованное отношение, ед.	1,34	0,80–1,25	1,20
Протромбин, %	57	70–130	85
Фибриноген, г/л	4	2–4	3
Альбумин, г/л	65	60–83	67
Креатинин, мкмоль/л	132	72–127	115
Мочевина, ммоль/л	3,1	2,9–8,2	3,5
Аполипопротеин, г/л	2,00	1,15–1,90	1,70
Альфа-фетопроtein, нг/мл	6,0	<8,1	5,0
Железо сывороточное, мкмоль/л	46	<30	35
Трансферрин, г/л	1,80	<4,00	1,7
Коэффициент насыщения трансферрина, %	92,1	<50,0	45,3
Ферритин, нг/мл	1258	<250	274
Натрий, ммоль/л	133	130–150	137

ЭГДС и дуоденография: хронический гастрит антрального отдела. ВРВП I–II степени по K.-J. Raquet. Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5–6 мм. Слизистая желудка в антральном отделе бледно-розового цвета, устье свободно. Морфология: умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация. *Helicobacter pylori* (HP) – отрицательный. Проведено эндоскопическое лигирование вен пищевода. Колоноскопия: толстая кишка без патологии. Электрокардиография, эхокардиография – без патологии.

Проведена биопсия печени: в доставленном материале пунктат печени в виде двух столбиков ткани с 6 портальными трактами. Дольковое строение нарушено. Мостовидный некроз. Пограничная пластинка гепатоцита взломана. Перисинусоидальный и перичеллюлярный фиброз. Гепатоциты в состоянии выраженной гидропической дистрофии. Выявлены тельца Mallory. Большинство гепатоцитов с гранулами гемосидерина в цитоплазме, что особенно выражено в периферических отделах долек. Портальные тракты незначительно расширены, склерозированы. Амилоид не выявлен. Заключение по биопсии: ЦП, алкогольное поражение печени, синдром перегрузки железа. Диализ не проводился.

Консультация психиатра-нарколога: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя: синдром зависимости (окончательный). Тест связи чисел – 1 мин 30 сек.

Диагноз: алкогольный ЦП, класс В по Child – Pugh (7 баллов); портальная гипертензия; гепатоспленомегалия; гиперспленизм; тромбоцитопения; ВРВП I–II степени по K.-J. Raquet; эндоскопическое лигирование вен пищевода; ПЭ 1–2-й стадии; синдром перегрузки железа; индекс MELD – 20; хронический гастрит антрального отдела, HP-отрицательный, стадия ремиссии.

Рекомендации по лечению:

- рифаксимин-α 1200 мг/сут (по 3 табл. 200 мг 2 раза в день) в течение 3 мес.;
- лактулоза 40–60 мл в сутки 6 мес.;
- орнитин 20 г/сут внутривенно капельно в течение 14 дней, далее 9 г/сут перорально 3 мес.;

■ флеботомия 400 мл 1 раз в 7 дней №2 до нормализации обмена железа в динамике (железо сывороточное, уровень ферритина, коэффициент насыщения трансферрина, железосвязывающая способность);

■ исключить алкоголь и продукты питания, содержащие железо.

План мониторинга:

■ через 2 нед. контроль показателей печеночного спектра, общий анализ крови;

■ через 1 мес. контроль обмена железа (ферритин);

■ наблюдение гастроэнтеролога-гепатолога и психиатра-нарколога 1 раз в 2 нед.

На фоне проводимой терапии у пациента отмечена коррекция психического статуса, улучшение самочувствия, уменьшение размеров печени и селезенки, снижение уровня общего билирубина и его фракций, активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы до нормы. Результаты биохимических исследований крови через 1 мес. лечения представлены в *табл. 4*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с алкогольным ЦП – основная группа риска по летальности среди пациентов с алкогольной болезнью печени. Включение в диагностику и мониторингирования индекса MELD необходимо для стратификации рисков летальности и направления на лист ожидания трансплантации печени. Адресная терапия позволяет достичь хороших результатов в лечении и профилактике ключевых патогенетических факторов декомпенсации ЦП. Применение в терапии пациентов с алкогольным ЦП препаратов рифаксими-α, лактулозы и орнитина в инъекционной форме может приводить к увеличению общей выживаемости и снижению риска развития СБП, варикозного кровотечения и рецидива ПЭ при отсутствии употребления алкоголя.



Поступила / Received 03.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2023

Принята в печать / Accepted 20.03.2023

Список литературы / References

- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–266. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30349-8).
- Богомолов П.О., Мациевич М.В., Бугверов А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):59–67. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>.
- Богомолов П.О., Мациевич М.В., Бугверов А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67>.
- Рыжкова О.В. *Алгоритм диагностики и лечения цирроза печени*. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет; 2021. 64 с. Режим доступа: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/389eb105_ryzhkova_o_v._tsirroz_pecheni_izmen.pdf.
- Ryzhkova O.V. *Algorithm for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2021. 64 p. (In Russ.) Available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/389eb105_ryzhkova_o_v._tsirroz_pecheni_izmen.pdf.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivopal Yu.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
- Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272–1284. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>.
- Fuster D., Samet J.H. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1251–1261. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1715735>.
- Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.

8. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–116. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31527>.
- Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31527>.
9. Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2012;4(3):81–90. <https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i3.81>.
10. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009;18(1):12–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23182621>.
- Abdurakhmanov D.T. Alcoholic hepatitis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2009;18(1):12–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23182621>.
11. Bradley K.A., DeBenedetti A.F., Volk R.J., Williams E.C., Frank D., Kivlahan D.R. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(7):1208–1217. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x>.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
13. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
14. Ивашкин В.Т., Федосина Е.А., Маевская М.В. *Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей*. М.: Литтерра; 2011. 64 с. Ivashkin V.T., Fedosina E.A., Maevskaya M.V. *Treatment of complications of liver cirrhosis: guidelines for physicians*. Moscow: Litterra; 2011. 64 p. (In Russ.)
15. Lee H.A., Jung J.Y., Lee Y.S., Jung Y.K., Kim J.H., An H. et al. Direct Bilirubin Is More Valuable than Total Bilirubin for Predicting Prognosis in Patients with Liver Cirrhosis. *Gut Liver*. 2021;15(4):599–605. <https://doi.org/10.5009/gnl20171>.
16. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>.
17. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
18. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312–7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>.
19. Sohrabpour A.A., Mohamadnejad M., Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(9):824–832. <https://doi.org/10.1111/apt.12044>.
20. Gieling R.G., Burt A.D., Mann D.A. Fibrosis and cirrhosis reversibility – molecular mechanisms. *Clin Liver Dis*. 2008;12(4):915–937. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.07.001>.
21. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1525–1528. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33367>.
22. Полунина Т.Е. Алкогольная болезнь печени. Клинический пример. *Медицинский совет*. 2020;(5):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-50-60>.
- Polunina T.E. Alcoholic liver disease. Clinical example. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(5):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-50-60>.
23. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol*. 2015;7(3):425–442. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.425>.
24. Бакулин И.Г., Оганезова И.А., Скалинская Е.В., Сказываева Е.В. Цирроз печени и управление рисками осложнений. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):963–968. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917>.
- Bakulin I.G., Oganezova I.A., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Liver cirrhosis and complication risk management. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):963–968. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917>.
25. Simbrunner B., Mandorfer M., Trauner M., Reiberger T. Gut-liver axis signaling in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2019;25(59):5897–5917. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i39.5897>.
26. Kockerling D., Nathwani R., Forlano R., Manousou P., Mullish B.H., Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2019;25(8):888–908. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i8.888>.
27. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>.
- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621>.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
29. Lv X.Y., Ding H.G., Zheng J.F., Fan C.L., Li L. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(2):199–218. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.199>.
30. Zullo A., Hassan C., Ridola L., Lorenzetti R., Campo S.M., Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(4):62–67. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v3.i4.62>.
31. Hudson M., Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(4):434–450. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001311>.
32. Wu D., Wu S.M., Lu J., Zhou Y.Q., Xu L., Guo C.Y. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;236963. <https://doi.org/10.1155/2013/236963>.
33. Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):123–132. <https://doi.org/10.1111/apt.12803>.
34. Flamm S.L., Mullen K.D., Heiman Z., Sanyal A.J. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818800307. <https://doi.org/10.1177/1756284818800307>.
35. Kimer N., Gluud L.L., Morris R.W., Morgan M.Y. Rifaximin for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy: A systematic review with meta-analyses of randomised controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(Suppl. 1):S78–S79. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.01.105>.
36. Goel A., Rahim U., Nguyen L.H., Stave C., Nguyen M.H. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1029–1036. <https://doi.org/10.1111/apt.14361>.
37. Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H., Nam J.Y., Chang Y., Cho H. et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):845–855. <https://doi.org/10.1111/apt.14275>.
38. Varakanahalli S., Sharma B.C., Srivastava S., Sachdeva S., Dahale A.S. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(8):951–958. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001137>.

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; poluntan@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Polunina, Dr. Sci. (Med.), 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; poluntan@mail.ru

Эффективность применения глюкокортикостероидов при тяжелом алкогольном гепатите

А.С. Родина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6311-3772>, alisarodina2015@yandex.ru

И.В. Курбатова², <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>, irina7m@yandex.ru

М.Э. Шубина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4272-9612>, Isu@gmail.com

О.П. Дуданова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>, odudanova@gmail.com

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

² Карельский научный центр Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Резюме

Введение. Целесообразность и риски применения глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелом алкогольном гепатите (ТАГ) активно обсуждаются гепатологами, и существует реальная потребность в разработке новых биомаркеров как для определения показаний к использованию ГКС, так и для оценки их результативности.

Цель. Оценка эффективности ГКС при ТАГ с использованием маркера апоптоза гепатоцитов и воспалительных цитокинов, наряду с традиционными лабораторными показателями.

Материалы и методы. Преднизолон в дозе 40 мг в сутки получили 68 пациентов ТАГ, развившемся на фоне цирроза печени той же этиологии. Эффективность терапии оценивалась через 7 дней по индексу Лилль, а также по динамике уровня фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) и цитокинов ИЛ-1β, TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Результаты. У 50 (73,5%) пациентов отмечался позитивный эффект ГКС, через 7 дней индекс Лилль у них составил $0,23 \pm 0,09$, достоверно снижались уровни ФЦК-18, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α с последующим снижением и улучшением печеночных функциональных показателей. Эти пациенты имели 100%-ную краткосрочную (в течение 28 дней) выживаемость. У 18 (26,5%) пациентов был негативный результат ГКС, индекс Лилль составил $0,61 \pm 0,11$, не было достоверного снижения уровня ФЦК-18 и цитокинов. После отмены ГКС у них прогрессировала печеночная недостаточность, у 1/3 развились бактериальные инфекции, все данные пациенты умерли от полиорганной недостаточности в течение 28 дней.

Выводы. Краткосрочный эффект терапии ГКС у пациентов ТАГ составил 73,5%. Наряду с традиционным индексом Лилль, диагностическую значимость продемонстрировали следующие показатели: фрагменты цитокератина-18, цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, в меньшей степени – TNF-α и ИЛ-1β.

Ключевые слова: индекс Лилль, фрагменты цитокератина-18, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерств науки и высшего образования Российской Федерации по темам № 075-15-2021-665, № FMEN-2022-0009 (№ г.р. 122031100064-4).

Для цитирования: Родина А.С., Курбатова И.В., Шубина М.Э., Дуданова О.П. Эффективность применения глюкокортикостероидов при тяжелом алкогольном гепатите. *Медицинский совет*. 2023;17(8):135–141. <https://doi.org/10.21518/ms2022-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of glucocorticosteroids in severe alcoholic hepatitis

Alisa S. Rodina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6311-3772>, alisarodina2015@yandex.ru

Irina V. Kurbatova², <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>, irina7m@yandex.ru

Marina E. Shubina¹, <https://orcid.org/0000-0002-4272-9612>, Isu@gmail.com

Olga P. Dudanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>, odudanova@gmail.com

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia

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

Abstract

Introduction. The feasibility and risks of glucocorticosteroids (GCS) in severe alcoholic hepatitis (SAH) are actively discussed, and there is a real need to develop new biomarkers both to determine indications for the GCS use and to evaluate their effectiveness.

Aim. To evaluate the effectiveness of GCS in SAH using a marker of hepatocyte apoptosis and inflammatory cytokines along with traditional laboratory parameters.

Materials and methods. Prednisolone at a dose of 40 mg per day was received by 68 patients with SAH. The effectiveness of therapy was assessed after 7 days by the Lille index, the level of cytokeratin-18 fragments (FCK-18) and cytokines – IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-8.

Results. A positive effect of GCS was noted in 50 (73.5%) patients, after 7 days the Lille index was 0.23 ± 0.09 , the levels of FCK-18, IL-6, IL-8, TNF-α were significantly reduced, with subsequent decrease and improvement in hepatic functional parameters. These patients had a 100% short-term (within 28 days) survival rate. Eighteen (26.5%) patients had a negative result, the Lille

index was 0.61 ± 0.11 , there was no significant decrease in FCK-18 and cytokines. After GCS was discontinued, they developed liver failure, 1/3 developed bacterial infections, all patients died of multiple organ failure within 28 days.

Conclusion. The short-term effect of GCS therapy in SAH patients was 73.5%. Along with the traditional Lille index, the following indicators demonstrated diagnostic significance: fragments of cytokeratin-18, cytokines IL-6, IL-8, and, to a lesser extent, TNF- α and IL-1 β .

Keywords: Lille index, fragments of cytokeratin-18, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α

Acknowledgments. This work was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on the topics No. 075-15-2021-665, No. FMEN-2022-0009 (No. g.r. 122031100064-4).

For citation: Rodina A.S., Kurbatova I.V., Shubina M.E., Dudanova O.P. Efficiency of glucocorticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):135–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-055>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный гепатит (АГ) является формой поражения печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, который клинически проявляется быстрым появлением или ухудшением желтухи, признаками печеночно-клеточной недостаточности и декомпенсации портальной гипертензии, включая асцит, энцефалопатию, желудочно-кишечное кровотечение. Краткосрочная смертность в течение 1 мес. при тяжелом АГ достигает 20–50% и связана с развитием синдрома острой хронической печеночной недостаточности, в патогенезе которого основную роль играет системный воспалительный ответ. Более 40 лет для лечения АГ используются глюкокортикостероиды, которые оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, обусловленное их геномным и негеномным механизмами действия [1]. Данные препараты в цитоплазме клеток взаимодействуют с ГКС-рецепторами, которые проникают в ядро и подавляют экспрессию воспалительных генов и синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии ИЛ-1 α , TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ICAM-1 и активирует синтез противовоспалительных цитокинов. Кроме того, ГКС оказывают негеномные эффекты, вызывая апоптоз лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, ингибируют экстравазацию нейтрофилов, способствуют трансформации моноцитов в противовоспалительный M2-фенотип, снижают активность CD8⁺, NKT-лимфоцитов, угнетают процесс антигенной презентации, антителообразования, усиливают функцию Трег-лимфоцитов. В то же время ряд серьезных побочных эффектов в виде развития бактериальных инфекций, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, реактивации латентных гепатотропных вирусных инфекций и других патологических процессов ограничивают использование ГКС. Результаты исследований по эффективности ГКС-терапии при АГ противоречивы: большинство авторов отмечают пользу стероидов в отношении краткосрочной выживаемости пациентов, но отдаленные результаты, как правило, неутешительные [2]. Последний кокрейновский обзор не выявил преимуществ преднизолона по сравнению с плацебо при АГ [3].

Несмотря на это, отечественные и зарубежные клинические рекомендации регламентируют применение преднизолона при АГ с уровнем дискриминантной функции

Меддрей более 32 баллов с расчетом индекса Лилля через 7 дней для оценки эффективности терапии, т. к. другие методы лечения пока мало доступны или только проходят клинические испытания [4–7]. В связи с неоднозначностью мнений о пользе ГКС при алкогольном гепатите данная проблема сохраняет свою актуальность. Особую важность и злободневность она приобретает в свете последних данных о роли цитокинового шторма в развитии острой хронической печеночной недостаточности при тяжелом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени и имеющихся данных о положительном влиянии ГКС на выживаемость ответивших на лечение пациентов [8, 9].

Целью исследования явилась оценка влияния ГКС-терапии на клиническое течение и ближайший прогноз у пациентов с алкогольным гепатитом с применением новых маркеров печеночно-клеточного повреждения и воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с клинически доказанным тяжелым алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени той же этиологии. Среди них было 37 мужчин (54,4%) и 31 женщина (45,6%), средний возраст составил $52,6 \pm 11,5$ года. Диагноз устанавливался на основании анамнестических данных о сроках и количестве употребляемого этанола, результатов шкалы AUDIT, появления желтухи, признаков печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии и асцита, данных лучевых методов диагностики – эзофагогастродуоденоскопии и абдоминальной сонографии. Был исключен вирусный, аутоиммунный, лекарственный и метаболический генез поражения печени.

У всех пациентов отмечался тяжелый гепатит с уровнем дискриминантной функции Меддрей ≥ 32 баллов и шкалы Глазго ≥ 9 баллов, что явилось показанием для инициации лечения преднизолоном в дозе 40 мг в сутки [10]. Из исследования исключены пациенты, у кого при поступлении были явные очаги бактериальной инфекции и признаки желудочно-кишечного кровотечения. Кроме преднизолона, все пациенты получали ингибиторы протонной помпы, антибиотики (цефалоспорины, фторхинолоны), лактулозу, бета-блокаторы, мочегонные

и ингибиторы минералокортикоидных рецепторов. Эффективность стероидной терапии оценивалась на 7-й день терапии с помощью шкалы Лилля¹.

Методом ИФА (анализатор Sunrise, Tecan, Швейцария) в крови определялись маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (TPS ELISA, Biotech, Швеция) и провоспалительные цитокины ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия).

Контрольную группу составили 39 здоровых лиц в возрасте $48,5 \pm 8,3$ года, мужчин – 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%). Уровень ФЦК-18 у них составил $69,9 \pm 18,3$ Ед/л, ТНФ- α – $4,2 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-1 β – $3,2 \pm 1,2$ пг/мл, ИЛ-6 – $1,6 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-8 – $5,8 \pm 3,4$ пг/мл. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Медицинского института Петрозаводского государственного университета, исследование соответствовало руководящим принципам по этике Хельсинкской декларации 1975 г. (6-й пересмотр, 2008 г.). Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). Данные представлены в виде $M \pm m$. U-критерий Манна – Уитни был использован для вычисления различий между анализируемыми группами пациентов. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от краткосрочного 28-дневного исхода выделены 2 группы пациентов: в первую вошли пациенты ($n = 50$, 73,5%), выжившие в течение 28 дней, и во вторую ($n = 18$, 26,5%) группу – пациенты, умершие в течение этого срока. У пациентов 1-й группы до начала терапии отмечался выраженный некротически-воспалительный синдром и снижение синтетической функции печени: АСАТ была увеличена в 5 раз, уровень билирубина – более чем в 10 раз, были низкими уровни альбумина, протромбина, холестерина, умеренно увеличенным был маркер холестаза – щелочная фосфатаза (ЩФ) (табл. 1). Развитие локального и системного воспаления подтверждалось высоким уровнем С-реактивного протеина (СРП), числа лейкоцитов, СОЭ и провоспалительных цитокинов (табл. 1). Через 7 дней у пациентов данной группы уровень шкалы Лилля составил $0,20 \pm 0,09$, что свидетельствовало о позитивном эффекте преднизолона, и терапия была продолжена. К 28-му дню нахождения в стационаре у пациентов отмечалась достоверная позитивная динамика со стороны основных показателей печеночно-клеточного воспаления: снизилась активность АСАТ, АЛАТ, уровень ФЦК-18, билирубина, ЩФ, СРП, увеличилась концентрация в крови альбумина, холестерина, протромбина (табл. 1). Значительно уменьшились маркеры иммунного воспаления – цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФ- α .

У пациентов 2-й группы исходные маркеры функционального состояния гепатоцитов и воспаления были значительно изменены, как и в 1-й группе, но через 7 дней терапии преднизолоном уровень шкалы Лилля составил

$0,61 \pm 0,11$, свидетельствуя о неэффективности ГКС (табл. 2). Динамика со стороны основных печеночных тестов была незначительной и недостоверной, появилась тенденция к снижению уровня билирубина, но сохранялись повышенными аминотрансферазы, практически не изменились уровни альбумина, протромбина, МНО и холестерина (табл. 2). Не было существенной динамики со стороны маркеров воспаления. Преднизолон был отменен, пациенты получали базисную терапию, на фоне которой прогрессировала печеночная недостаточность, энцефалопатия, присоединилась почечная, циркуляторная, коагуляционная недостаточность, у 6 (33,3%) пациентов возникли вторичные бактериальные инфекции. Отмечался рост в крови концентрации СРП, СОЭ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФ- α и ФЦК-18. Через 14–28 дней у всех пациентов наступил летальный исход от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени существуют противоречивые мнения о целесообразности использования преднизолона в лечении алкогольного гепатита. Мы применяли преднизолон в дозе 40 мг в сутки у пациентов с алкогольным гепатитом с уровнем дискриминантной функции Меддрей ≥ 32 баллов согласно существующим клиническим рекомендациям. Научная новизна нашего исследования состоит в том, что в оценке эффективности ГКС-терапии, наряду с традиционными маркерами печеночно-клеточного воспаления, применялся комплекс новых лабораторных тестов: показатель клеточного апоптоза – фрагменты цитокератина-18 и провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ТНФ- α , ИЛ-6 и ИЛ-8. У большинства пациентов (73,5%) отмечался позитивный эффект ГКС в отношении купирования некротически-воспалительного процесса и краткосрочной 28-дневной выживаемости; у 26,5% пациентов не получено ответа на ГКС, у них наступил летальный исход в течение 14–28 дней пребывания в стационаре. Данный результат совпадает с результатами других исследователей [11, 12].

Для оценки целесообразности продолжения начатой стероидной терапии мы использовали индекс Лилля, который рассчитывали через 7 дней от начала лечения. Некоторые авторы продемонстрировали в своих работах пользу более раннего контроля лечения ГКС и оценивали индекс Лилля уже через 4 дня [13, 14]. Это позволило избежать более длительного бесполезного использования стероидов, а значит, и предупредить развитие их нежелательных побочных эффектов.

У обследованных пациентов обеих групп до начала стероидной терапии отмечалось выраженное печеночно-клеточное воспаление и обращал на себя внимание диссонанс в уровнях традиционных показателей некроза гепатоцитов – аминотрансфераз и показателе апоптоза гепатоцитов – ФЦК-18. Активность АСАТ была увеличена в 5–6 раз, АЛАТ – в 3,5–4 раза, а содержание ФЦК-18 в крови превышало более чем в 20 раз таковой уровень у здоровых лиц. Уровень АЛАТ у лиц,

¹ www.lillemodel.com.

● **Таблица 1.** Лабораторные показатели у пациентов с алкогольным гепатитом 1-й группы (n = 50) на фоне терапии преднизолоном (M ± m)

● **Table 1.** Laboratory test results in group 1 patients with alcoholic hepatitis (n = 50) during prednisolone therapy (M ± m)

Показатели	Исходные показатели у пациентов до начала терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 7 дней терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 21–28 дней терапии преднизолоном
АСАТ, МЕ/л	175,6 ± 56,8	138,6 ± 28,5*	74,4 ± 44,3**
АЛАТ, МЕ/л	82,3 ± 31,9	66,4 ± 21,0	59,6 ± 17,5*
Билирубин, мкмоль/л	259,8 ± 54,1	198,8 ± 41,7*	86,6 ± 40,3**
ПТИ, %	50,1 ± 9,9	55,7 ± 12,6	60,3 ± 9,6*
МНО	1,9±0,4	1,7±0,4	1,6±0,3*
Альбумин, г/л	27,9 ± 1,3	27,3 ± 1,2	29,9 ± 1,8*
Холестерин, ммоль/л	3,6 ± 0,8	3,6 ± 0,4	4,4 ± 0,5*
ЩФ, Ед/л	188,0 ± 31,9	147,0 ± 21,6*	134,5 ± 37,9*
СРП, мг/л	45,9 ± 8,2	37,4 ± 7,3*	23,8 ± 12,3**
Лейкоциты, n x 10 ⁹ /л	9,1 ± 3,3	12,3 ± 3,5*	11,2 ± 3,5
СОЭ, мм/ч	46,2 ± 8,9	35,9 ± 6,1*	27,0 ± 9,5*
Шкала Лилля		0,23 ± 0,09	
ИЛ-1β, пг/мл	4,5 ± 1,7	5,7 ± 1,2	3,5 ± 1,8
ИЛ-6, пг/мл	35,9 ± 8,8	18,8 ± 11,2*	14,6 ± 7,8*
ИЛ-8, пг/мл	30,9 ± 8,1	25,1 ± 8,3	20,1 ± 5,7*
ТНФ-α, пг/мл	7,8 ± 1,9	4,6 ± 0,7*	4,1 ± 2,5*
Фрагменты ЦК-18, Ед/л	1860,2 ± 401,9	1162,9 ± 456,3*	613,5 ± 285,8**

*Разница достоверна с исходными показателями до начала терапии. **Разница достоверна с показателями через 7 дней терапии.

● **Таблица 2.** Лабораторные показатели у пациентов с алкогольным гепатитом 2-й группы (n = 18) на фоне терапии преднизолоном (M ± m)

● **Table 2.** Laboratory test results in group 2 patients with alcoholic hepatitis (n = 18) during prednisolone therapy (M ± m)

Показатели	Исходные показатели у пациентов до начала терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 7 дней терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 14–28 дней после отмены преднизолона
АСАТ, МЕ/л	191,1 ± 58,7	202,8 ± 71,2	169,6 ± 74,1
АЛАТ, МЕ/л	86,6 ± 39,4	92,1 ± 53,2	86,5 ± 57,3
Билирубин, мкмоль/л	297,3 ± 69,6	269,5 ± 72,7	341,3 ± 75,9
ПТИ, %	46,2 ± 7,6	46,6 ± 8,9	36,1 ± 10,3**
МНО	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,5	2,6 ± 0,4**
Альбумин, г/л	26,8 ± 2,4	25,7 ± 2,6	18,0 ± 3,9**
Холестерин, ммоль/л	3,3 ± 0,9	3,2 ± 1,2	3,1 ± 0,8
ЩФ, Ед/л	230,1 ± 69,4	218,2 ± 72,4	293,2 ± 76,3**
СРП, мг/л	46,7 ± 18,2	42,0 ± 13,1	51,6 ± 23,4
Лейкоциты, n x 10 ⁹ /л	10,3 ± 5,6	14,7 ± 3,6*	12,4 ± 2,4
СОЭ, мм/ч	50,1 ± 8,2	45,3 ± 5,9*	53,7 ± 9,1
Шкала Лилля		0,61 ± 0,11	
ИЛ-1β, пг/мл	6,9 ± 2,6	5,9 ± 1,5	8,6 ± 2,9**
ИЛ-6, пг/мл	38,6 ± 13,1	34,2 ± 7,9	49,7 ± 10,5**
ИЛ-8, пг/мл	28,1 ± 6,8	26,4 ± 5,3	35,5 ± 7,8**
ТНФ-α, пг/мл	6,3 ± 2,2	5,6 ± 1,6	8,5 ± 1,7**
Фрагменты ЦК-18, Ед/л	1850,5 ± 398,1	1701,4 ± 462,0	2045,9 ± 322,3**

*Разница достоверна с исходными показателями до начала терапии. **Разница достоверна с показателями через 7 дней терапии.

злоупотребляющих алкоголем, не отражает истинной гибели гепатоцитов, т. к. для синтеза данного фермента необходим пиридоксин, дефицит которого всегда сопровождается хронической алкогольной интоксикацией. АСАТ является более достоверным маркером некроза печеночных клеток, но у пациентов с циррозом печени его уровень также значимо не увеличивался из-за снижения массы паренхиматозных клеток и нарушенной пролиферативной активности гепатоцитов. Значительное увеличение маркера апоптоза могло быть связано не только с гибелью зрелых гепатоцитов, но и молодых прогениторных клеток, которые дифференцируются в гепатоциты и/или холангиоциты [15, 16]. В связи с воспалительным окружением и недостатком питания из-за гипоксии в условиях цирротической перестройки, вероятно, прогениторные клетки гибнут, не достигнув зрелости, выделяя в кровотоки частицы разрушенного цитоскелета – ФЦК-18. Данные клетки не могли быть источником аминотрансфераз из-за еще несформировавшегося в них сложного биохимического процесса трансаминирования.

Уровень билирубина достигал значительных цифр, особенно у пациентов 2-й группы, что, как известно, является одним из предикторов неэффективности ГКС [17]. Билирубиностаз при АГ обусловлен преимущественно некротически-воспалительным процессом, но не исключается вклад в этот процесс незрелых холангиоцитов. Имеются данные об экспансии при алкогольном гепатите прогениторных клеток, которые дифференцируются только в холангиоциты [18]. Молодые холангиоциты не способны формировать полноценные желчные протоки, в результате нарушается нормальный отток желчи.

Кроме того, в развитии холестаза при алкогольном гепатите обнаружена роль нейтрофилов, которые связываются с рецепторами на холангиоцитах и нарушают их желчсекреторную функцию [19].

У пациентов 2-й группы динамика ФЦК-18 была параллельной с динамикой уровня билирубина, в связи с чем сохраняющийся высокий уровень маркера апоптоза на 7-й день стероидной терапии также может служить предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов АГ. Помимо выраженной печеночно-клеточной недостаточности, у обследованных пациентов отмечался нарушенный цитокиновый гомеостаз в виде значительного роста провоспалительных пептидов – ИЛ-6, ИЛ-8, в меньшей степени – ТНФ- α и ИЛ-1 β . Многие исследователи сообщают о десятикратном увеличении уровня ИЛ-1 β при АГ, и это послужило началом в 2021 г. многоцентрового испытания эффективности канакиумаба при данной патологии [20]. Среди наших пациентов уровень данного цитокина был невысоким, лишь в 2–2,5 раза превышая таковой у здоровых лиц. Известно, что в условиях воспаления данный цитокин может быстро разрушаться, а, кроме того, на его уровень существенное ингибирующее влияние могут оказывать желчные кислоты, которые нарушают сборку инфламмасом и синтез данного цитокина [21, 22]. Уровень внутрипеченочного холестаза у обследованных пациентов был высоким, и, вероятно, он негативно влиял на синтез ИЛ-1 β .

Умеренно повышенным среди наших пациентов оказался и уровень ТНФ- α . Роль ТНФ- α при АГ неоднозначна: с одной стороны, высокий уровень ассоциируется с воспалением, с другой – этот цитокин необходим для выживания гепатоцитов [23, 24]. Недаром одним из побочных эффектов антиТНФ-биологических препаратов является гепатотоксичность и подавление регенерации клеток [24]. Уровень ТНФ- α у пациентов 1-й группы достоверно снижился через 7 дней ГКС-терапии, свидетельствуя об уменьшении активности клеток врожденного иммунитета, в т. ч. купферовских клеток. Более значимой была динамика со стороны другого цитокина – ИЛ-6. Функция данного пептида неоднозначна, как и функция ТНФ- α . С одной стороны, он вызывает индукцию острофазовых белков и отражает интенсивность воспаления, с другой – способствует пролиферации гепатоцитов, оказывая антиапоптотическое действие [25].

Уровень ИЛ-6 достоверно снижался на фоне преднизолонотерапии у пациентов 1-й группы параллельно со снижением СРП и СОЭ, что подтверждало его преимущественно воспалительное, а не трофическое действие при АГ. У пациентов 2-й группы под влиянием ГКС отмечалось незначительное снижение содержания данного протеина, а после отмены стероидов уровень ИЛ-6 достоверно возрастал, особенно значительно у пациентов с присоединившейся бактериальной инфекцией.

Полученные нами результаты в отношении ИЛ-8 совпадают с данными других авторов, которые находили значительное увеличение данного хемокина при АГ [26, 27]. ИЛ-8 является пептидом, ответственным за один из главных признаков АГ, – нейтрофильную инфильтрацию паренхимы печени, и его уровень коррелирует с биохимической и гистологической активностью АГ, по данным различных исследователей [28]. Среди обследованных нами пациентов содержание ИЛ-8 также изменялось параллельно с другими показателями печеночно-клеточного воспаления: снижалось у пациентов 1-й группы и повышалось у пациентов 2-й группы. Известно, что при тяжелом алкогольном гепатите, несмотря на усиление миграции нейтрофилов в печень под влиянием ИЛ-8, происходит дефект функции нейтрофилов, снижается их фагоцитарная активность и это способствует развитию бактериальных инфекций и сепсиса [29]. У 1/3 пациентов 2-й группы отмечалось возникновение бактериальных инфекций, которые внесли значительный вклад в летальный исход АГ. Многочисленные исследования выявляют рост бактериальных инфекций у пациентов АГ, получающих преднизолон [30].

Уровень ФЦК-18 продолжал расти у больных 2-й группы, свидетельствуя о прогрессирующей гибели зрелых и молодых печеночных клеток, прогнозируя развитие терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности.

ВЫВОДЫ

У 73,5% пациентов с тяжелым АГ отмечался позитивный эффект преднизолонотерапии в виде 100%-ной краткосрочной выживаемости и уменьшения

некротически-воспалительного процесса, у 26,5% наблюдался летальный исход в течение 28-дневного срока. Наряду с традиционными показателями оценки эффективности преднизолонотерапии в виде индекса Лилля, диагностическую и прогностическую значимость имело определение уровня ФЦК-18, отражавших степень

апоптотической гибели печеночных клеток, и уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , отражавших степень печеночного и системного воспаления.



Поступила / Received 11.07.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2022
Принята в печать / Accepted 07.11.2022

Список литературы / References

- Ye C.H., Li W., Li L., Zhang K. Glucocorticoid Treatment Strategies in Liver Failure. *Front Immunol.* 2022;13:846091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846091>.
- Thursz M.R., Forrest E.H., Ryder S. STOPAH investigators. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;373(3):282–283. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1506342>.
- Павлов С.С., Варганова Д.Л., Казацка Г., Цохацис Э., Николова Д., Глууд С. Глюкокортикоиды для больных алкогольным гепатитом (Кокрановский обзор). *Терапевтический архив.* 2019;(8):52–66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354>.
- Pavlov S.S., Varganova D.L., Casazza G., Tsokhatsis E., Nikolova D., Gluud S. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis (Cochrane review). *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2019;(8):52–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луныков В.Д., Жаркова М.С., Маслеников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;(6):20–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;(6):20–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(2):4–28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu. et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(2):4–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>.
- Буйеверов А.О., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Тяжелый алкогольный гепатит: почему мы много знаем, но мало можем? *Клиническая медицина.* 2018;(5):401–410. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-5-401-410>.
- Buyeverov A.O., Syutkin V.E., Bogomolov P.O. Severe alcoholic hepatitis: why do we know a lot, but can do so little? *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2018;(5):401–410. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-5-401-410>.
- Rachakonda V., Battaler R., Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res.* 2020;9:97. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20394.1>.
- Sersté T., Cornillie A., Nijimi H., Pavesi M., Arroyo V., Putignano A. et al. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;69(2):318–324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.022>.
- Forrest E.H., Atkinson S.R., Richardson P., Masson S., Ryder S., Thursz M.R., Allison M. STOPAH Trial Management Group. Prevalent acute-on-chronic liver failure and response to corticosteroids in alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;69(5):1200–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.019>.
- Forrest E.H., Morris A.J., Stewart S., Phillips M., Oo Y.H., Fisher N.C. et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut.* 2007;56(12):1743–1746. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.099226>.
- Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day P. et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412278>.
- Louvet A., Thursz M., Kim D.J., Labreuche J., Atkinson S.R., Sidhu S.S. et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology.* 2018;155(2):458–468. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.011>.
- García-Saenz-de-Sicilia M., Duvoor C., Altamirano J., Chavez-Araujo R., Prado V., Candolo-Martinelliet A.L. et al. A Day-4 Lille Model Predicts Response to Corticosteroids and Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):306–315. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.539>.
- Foncea C.G., Sporea I., Lupuşoru R., Moga T.V., Bende F., Şirli R., Popescu A. Day-4 Lille Score Is a Good Prognostic Factor and Early Predictor in Assessing
- Therapy Response in Patients with Liver Cirrhosis and Severe Alcoholic Hepatitis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2338. <https://doi.org/10.3390/jcm10112338>.
- Lotowska J.M., Sobaniec-Lotowska M.E., Sobaniec P. Ultrastructural Profile Combined with Immunohistochemistry of a Hepatic Progenitor Cell Line in Pediatric Autoimmune Hepatitis: New Insights into the Morphological Pattern of the Disease. *Cells.* 2021;10(8):1899. <https://doi.org/10.3390/cells10081899>.
- Ko S., Russell J.O., Molina L.M., Monga S.P. Liver Progenitors and Adult Cell Plasticity in Hepatic Injury and Repair: Knowns and Unknowns. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032824>.
- Sarin S.H., Sharma S. Predictors of steroid non-response and new approaches in severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(4):639–651. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0196>.
- Dubuquoy L., Louvet A., Lassailly G., Truant S., Boleslawski E., Cannesson A. et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut.* 2015;64(12):1949–1960. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308410>.
- Takeuchi M., Vidigal P.T., Guerra M.T., Hundt M.A., Robert M.E., Olave-Martinez M. et al. Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic changes in alcoholic hepatitis. *Gut.* 2021;70(2):342–356. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322540>.
- Vergis N., Patel V., Bogdanowicz K., Czyzewska-Khan J., Fiorentino F., Day E. et al. IL-1 Signal Inhibition In Alcoholic Hepatitis (ISIAH): a study protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled trial to explore the potential benefits of canakinumab in the treatment of alcoholic hepatitis. *Trials.* 2021;22(1):792. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05719-2>.
- Guo Ch., Xie Sh., Chi Z. Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity.* 2016;45(4):802–816. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.008>.
- Fiorucci S., Biagioli M., Zampella A., Distrutti E. Bile Acids Activated Receptors Regulate innate immunity. *Front Immunol.* 2018;9:1853. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01853>.
- McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Ion Deaciuc I. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(3):G497–502. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00171.2004>.
- Tilg H., Wilmer A., Vogel W., Herold M., Nolchen B., Judmaier G., Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 1992;103(1):264–274. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91122-k](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91122-k).
- Schmidt-Arras D., Stefan Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From pathophysiology to therapy. *J Hepatol.* 2016;64(6):1403–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>.
- Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Теребилина Н.Н., Баронет В.Ю., Кобалава Ж.Д. Цитокины и алкогольная болезнь печени. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;(1):41–46. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/tsitokiny-i-alkogolnaya-bolezn-pecheni>.
- Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Kobalava Zh.D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;(1):41–46. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/tsitokiny-i-alkogolnaya-bolezn-pecheni>.
- Patel O.P., Noor M.T., Kumar R., Thakur B.S. Serum interleukin 8 and 12 levels predict severity and mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(3):209–215. <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0565-4>.
- French S.W., Mendoza A.S., Affiyan N., Tillman B., Vitcruz E., French B.A. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol.* 2017;103(2):137–140. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.08.005>.
- Moore R.P., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G.A., Hodges S.J., Davies N.A., Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology.* 2007;46(3):831–840. <https://doi.org/10.1002/hep.21737>.
- Vergis N., Atkinson S.R., Knapp S., Maurice J., Allison M., Austin A. et al. In Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Prednisolone Increases Susceptibility to Infection and Infection-Related Mortality, and Is Associated With High Circulating Levels of Bacterial DNA. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1068–1077. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.019>.

Условия проведения исследования:

Исследование выполнено с использованием Уникальной научной установки (УНУ) «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта» (рег. номер: 2075518).

Research conditions:

ENG This study was performed using the Unique Scientific Unit (UNU) «Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies (reg. number: 2075518).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.П. Дуданова**

Концепция и дизайн исследования – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Написание текста – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Сбор и обработка материала – **А.С. Родина, И.В. Курбатова, М.Э. Шубина**

Обзор литературы – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Перевод на английский язык – **О.П. Дуданова**

Анализ материала – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Статистическая обработка – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Редактирование – **И.В. Курбатова, О.П. Дуданова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.С. Родина, И.В. Курбатова, М.Э. Шубина, О.П. Дуданова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga P. Dudanova**

Study concept and design – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Text development – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Collection and processing of material – **Alisa S. Rodina, Irina V. Kurbatova, Marina E. Shubina**

Literature review – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Translation into English – **Olga P. Dudanova**

Material analysis – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Statistical processing – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Editing – **Irina V. Kurbatova, Olga P. Dudanova**

Approval of the final version of the article – **Alisa S. Rodina, Irina V. Kurbatova, Marina E. Shubina, Olga P. Dudanova**

Информация об авторах:

Родина Алиса Сергеевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; alisarodina2015@yandex.ru

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии, Карельский научный центр Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; Scopus Author ID: 6603406315; irina7m@yandex.ru

Шубина Марина Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Isu@gmail.com

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Scopus Author ID: 6603343207; odudanova@gmail.com

Information about authors:

Alisa S. Rodina, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia; alisarodina2015@yandex.ru

Irina V. Kurbatova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Genetics Laboratory of the Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia; irina7m@yandex.ru

Marina E. Shubina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia; Isu@gmail.com

Olga P. Dudanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia; odudanova@gmail.com.

Субпопуляционный состав Т-киллеров крови у пациентов с гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом

М.А. Черепнин, В.В. Цуканов[✉], gastro@impn.ru, А.А. Савченко, А.В. Васютин, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких

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. 3 «Г»

Резюме

Введение. Несмотря на большое внимание к патогенезу хронического вирусного гепатита С (ХВГС), многие аспекты иммунного реагирования при этой патологии остаются неясными.

Цель. Изучить субпопуляционный состав Т-цитотоксических клеток (Т-киллеров) крови методом проточной цитометрии в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений ХВГС с 1-м или 3-м генотипом.

Материалы и методы. Клиническое, лабораторное обследование, определение фиброза печени методом эластометрии по шкале METAVIR и исследование субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток в крови было проведено у 144 больных ХВГС, из них у 74 пациентов с 1-м генотипом и у 70 лиц с 3-м генотипом, и у 20 человек контрольной группы. Исследование субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток в крови проводилось на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) с определением маркеров CD3, CD8, CD45R0 и CD62L.

Результаты. Изменения субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток крови были в большей степени ассоциированы с выраженностью фиброза печени у пациентов с 1-м и 3-м генотипами ХВГС, чем с воспалительной активностью и вирусной нагрузкой. У пациентов с 3-м генотипом ХВГС регистрировалось выраженное снижение содержания TEMRA Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) и Т-цитотоксических клеток эффекторной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) у больных с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR (критерий Краскала – Уоллиса соответственно $p = 0,02$ и $p = 0,04$). У лиц с 1-м генотипом ХВГС аналогичные процессы были выражены в меньшей степени.

Заключение. Нами получена ассоциация ухудшения показателей субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток крови у больных ХВГС при возрастании выраженности фиброза печени, которая имела некоторые отличия у пациентов с 1-м и 3-м генотипом.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, Т-цитотоксические клетки, фиброз печени, вирусная нагрузка, воспалительная активность

Для цитирования: Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Тонких Ю.Л. Субпопуляционный состав Т-киллеров крови у пациентов с гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом. *Медицинский совет.* 2023;17(8):142–149. <https://doi.org/10.21518/ms2023-139>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Subpopulation composition of blood T-killers in patients with hepatitis C with genotype 1 or 3

Mikhail A. Cherepnin, Vladislav V. Tsukanov[✉], gastro@impn.ru, Andrei A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Alexander G. Borisov, Vasilij D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh

Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Despite great attention to the pathogenesis of chronic viral hepatitis C (CVHC), many aspects of the immune response in this pathology remain unclear.

Aim. To study the subpopulation composition of blood cytotoxic T cells by flow cytometry, depending on the severity of clinical and morphological manifestations of CVHC with genotype 1 or 3.

Materials and methods. Clinical, laboratory examinations, determination of liver fibrosis by elastometry using the METAVIR scale and study of the subpopulation composition of cytotoxic T cells in the blood were carried out in 144 patients with CVHC, including 74 patients with genotype 1 and 70 individuals with genotype 3, and in 20 people of the control group. The study of the subpopulation composition of cytotoxic T cells in the blood was carried out on a flow cytometer Navios (Beckman Coulter, USA) with the determination of CD3, CD8, CD45R0 and CD62L markers.

Results. Changes in the subpopulation composition of blood cytotoxic T cells were more associated with the severity of liver fibrosis in patients with 1 and 3 genotypes of CVHC, than with inflammatory activity and viral load. In patients with CVHC genotype 3, a marked decrease in the content of TEMRA T-cytotoxic cells (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) and effector memory T-cytotoxic cells (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) was registered in patients with METAVIR liver fibrosis stage F3–F4 in comparison with persons with METAVIR liver fibrosis stage F0–F1 (Kruskal-Wallis test, respectively, $p = 0.02$ and $p = 0.04$). In persons with CVHC genotype 1, similar associations were expressed to a lesser extent.

Conclusion. We obtained an association of deterioration in the indices of the blood cytotoxic T cells subpopulation in patients with CVHC with an increase in the severity of liver fibrosis, which had some differences in patients with genotypes 1 and 3.

Keywords: Viral hepatitis C, cytotoxic T-cells, liver fibrosis, viral load, inflammatory activity

For citation: Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Borisov A.G., Belenyuk V.D., Tonkikh J.L. Subpopulation composition of blood T-killers in patients with hepatitis C with genotype 1 or 3. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-139>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире насчитывается около 70 млн больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС). Эти пациенты имеют значительный риск развития воспаления печени, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Поскольку вирус сам по себе не является цитопатическим, повреждение печени при ХВГС обуславливают иммуноопосредованные механизмы [2]. Обнаружение вируса С клетками иммунной системы активирует сигнальные пути, что запускает врожденный иммунный ответ против вируса. Клетки иннатной иммунной системы, включая естественные киллеры, дендритные клетки и клетки Купфера, взаимодействуют с инфицированными гепатоцитами и презентуют вирусные антигены Т- и В-клеткам, эффекторные ответы которых способствуют исходу инфекции [3]. Центральная роль в противовирусном иммунитете принадлежит цитотоксическим Т-клеткам (Т-киллерам, CD3⁺CD8⁺) [4]. Несмотря на большое внимание к патогенезу ХВГС, многие аспекты иммунного реагирования при этой патологии остаются недостаточно изученными [5]. Известно, что ХВГС с 1-м и 3-м генотипом может иметь отличия в клиническом течении [6]. Но сравнительные работы по изучению субпопуляционного состава цитотоксических Т-клеток у этих пациентов практически отсутствуют.

Цель – изучить субпопуляционный состав Т-цитотоксических клеток крови методом проточной цитометрии в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений ХВГС с 1-м или 3-м генотипом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и ООО «Институт клинической иммунологии» (г. Красноярск). Исследование субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток в крови методом проточной цитометрии было проведено у 144 больных ХВГС, из них у 74 пациентов с 1-м генотипом (38 мужчин и 36 женщин, средний возраст 44,1 года) и у 70 лиц с 3-м генотипом (36 мужчин и 34 женщины, средний возраст 43,7 года) и у 20 человек контрольной группы.

Критерием включения был объективно диагностированный ХВГС с 1-м или 3-м генотипом у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, подписавших информированное согласие на обследование.

Критериями исключения из исследования были:

- 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет;
- 2) ВИЧ-инфекция;

- 3) онкологические заболевания;
- 4) 2-й, 4–7-й генотипы ХВГС;
- 5) другие хронические заболевания печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, описторхоз, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз и др.);
- 6) туберкулез;
- 7) беременность;
- 8) выраженные хронические заболевания различных органов и систем;
- 9) пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст 43,3 года) с исключенными во время профилактического осмотра выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем, отсутствием жалоб на состояние здоровья, имеющих нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови, с отсутствием в крови маркеров вирусного гепатита В и С и отрицавшими в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Диагноз ХВГС устанавливали на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров ХВГС и РНК вируса гепатита С, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [7, 8]. Определение содержания РНК вируса осуществляли методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с применением тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип вируса гепатита С определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA; Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил транспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмина. Уровень активности ХВГС определяли по содержанию трансаминаз в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [9]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита проводилось измерение в крови концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA; LKM-1; anti-LC1).

Степень фиброза печени у пациентов оценивали методом эластографии с применением ультразвуковой системы Aixplorer (Франция), которая использует для получения изображения сдвиговые волны (Shear Wave Imaging). Расчет модуля эластичности (жесткости печени) осуществлялся по формуле: $E = 3 \cdot \rho \cdot V_s^2$, где E – модуль эластичности в килопаскалях (кПа), ρ – плотность в кг/м³ и V_s – скорости распространения сдвиговой волны в м/с. Жесткость печени или значения V_s постепенно увеличиваются с прогрессированием фиброза печени и считаются эффективными показателями для постановки диагноза фиброза печени и цирроза печени в частности. Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [10]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени:

F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа);

F1 – портальный и перипортальный фиброз без септ (5,9–7,2 кПа);

F2 – портальный и перипортальный фиброз с единичными септами (7,3–9,5 кПа);

F3 – портальный и перипортальный фиброз со множественными септами (мостовидными), с порто-портальными и портоцентральными септами (9,6–12,5 кПа);

F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток было осуществлено 144 больным ХВГС и 20 здоровым лицам контрольной группы методом прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных флуоресцентными красителями с определением маркеров CD3, CD8, CD45R0 и CD62L. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [11]. Пробоподготовку выполняли по стандартной методике [12]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA). Т-цитотоксические клетки в зависимости от уровней экспрессии CD45R0 (маркер клеток памяти) и CD62L (L-селектин) разделяли на 4 основные субпопуляции: наивные клетки (с фенотипом $CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^+$), клетки центральной памяти ($CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^+$), клетки эффекторной памяти ($CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^-$) и терминально-дифференцированные эффекторные клетки (TEMRA, $CD3^+CD8^+CD45R0^-CD62L^-$). В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской Декларацией о проведении научных исследований все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №4 от 02.08.2019).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Результаты исследования были представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, с медианой (Me) и интерквартильным интервалом ($C_{25}-C_{75}$). Достоверность между количественными показателями независимых выборок оценивали с помощью критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы определили субпопуляционный состав Т-цитотоксических клеток в зависимости от стадии фиброза по METAVIR у обследованных пациентов. Нами не было обнаружено отчетливых взаимосвязей наивных Т-цитотоксических клеток ($CD3^+CD8^+CD45R0^-CD62L^+$) в крови с выраженностью фиброза печени как у пациентов с 1-м генотипом, так и у больных с 3-м генотипом ХВГС (табл. 1).

Содержание Т-цитотоксических клеток центральной памяти ($CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^+$) было снижено у пациентов с 1-м генотипом ХВГС и фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR и здоровыми лицами. У пациентов с 3-м генотипом ХВГС аналогичные закономерности не регистрировались (табл. 1).

Содержание Т-цитотоксических клеток эффекторной памяти ($CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^-$) не имело существенных колебаний в зависимости от выраженности фиброза печени у больных с 1-м генотипом ХВГС. У пациентов с 3-м генотипом доля Т-цитотоксических клеток эффекторной памяти достоверно снижалась у лиц с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR. Эти данные верифицировались критерием Краскела – Уоллиса у больных с 3-м генотипом ХВГС ($p = 0,04$; табл. 1).

Содержание TEMRA Т-цитотоксических клеток ($CD3^+CD8^+CD45R0^-CD62L^-$) значительно снижалось как у пациентов с 1-м генотипом, так и у больных с 3-м генотипом ХВГС и фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR. При этом критерий Краскела – Уоллиса показывал более очевидную взаимосвязь этих показателей у больных с 3-м генотипом ($p = 0,02$) в сравнении с пациентами с 1-м генотипом ХВГС ($p = 0,11$; табл. 1).

Тенденции, обнаруженные нами при изучении субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток в зависимости от активности воспаления, отличались от взаимосвязи иммунологических показателей с выраженностью фиброза печени. В частности, содержание Т-цитотоксических клеток центральной памяти ($CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^+$), Т-цитотоксических клеток эффекторной памяти ($CD3^+CD8^+CD45R0^+CD62L^-$) и TEMRA Т-цитотоксических клеток ($CD3^+CD8^+CD45R0^-CD62L^-$) не снижалось у больных с величиной АЛТ больше 5 норм в сравнении с пациентами

● **Таблица 1.** Субпопуляционный состав Т-цитотоксических клеток в крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С с 1-м и 3-м генотипами в зависимости от стадии фиброза печени по METAVIR (%), Me (C_{25} – C_{75})

● **Table 1.** Subpopulation composition of blood T-cytotoxic cells in patients with chronic viral hepatitis C with genotypes 1 and 3 depending on the stage of liver fibrosis according to METAVIR, Me (C_{25} – C_{75})

Пациенты	Фиброз печени по METAVIR	Наивные Т-цитотоксические клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-цитотоксические клетки центральной памяти CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-цитотоксические клетки эффекторной памяти CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁻	TEMRA Т-цитотоксические клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁻
С 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	F0–F1 (n = 45)	4,54 (2,71–4,77)	6,81 (4,29–9,73)	10,63 (5,77–11,27)	8,51 (5,78–11,8)
	F2 (n = 14)	3,27 (0,98–5,83)	7,95 (4,55–13,00)	7,38 (6,12–11,45)	10,88 (5,68–12,58)
	F3–F4 (n = 15)	4,62 (1,75–4,91)	4,84 (3,11–7,89)	9,78 (4,64–17,19)	4,96 (3,45–9,96)
С 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	F0–F1 (n = 28)	4,04 (3,12–4,82)	7,03 (5,97–11,89)	11,02 (5,90–15,23)	10,42 (8,02–12,37)
	F2 (n = 16)	4,35 (2,91–5,11)	8,99 (7,28–11,00)	6,88 (6,26–8,16)	9,31 (4,73–10,14)
	F3–F4 (n = 26)	4,82 (2,27–6,39)	9,81 (3,78–9,74)	6,97 (2,77–10,87)	5,99 (2,54–10,32)
Здоровые лица (n = 20)		2,20 (1,37–2,39)	9,68 (6,73–12,84)	6,72 (5,05–11,93)	6,68 (5,96–8,99)
P_{1-3}		0,82	0,04	0,6	0,02
P_{2-3}		0,23	0,01	0,22	0,01
P_{4-6}		0,51	0,18	0,03	0,003
P_{5-6}		0,88	0,69	0,68	0,04
P_{1-7}		<0,001	0,01	0,04	0,28
P_{2-7}		0,25	0,28	0,71	0,04
P_{3-7}		0,04	0,001	0,57	0,33
P_{4-7}		0,002	0,24	0,04	0,02
P_{5-7}		0,03	0,78	0,64	0,05
P_{6-7}		0,003	0,04	0,55	0,74
P_{1-2-3} (Краскела – Уоллиса)		0,3	0,19	0,23	0,11
P_{4-5-6} (Краскела – Уоллиса)		0,71	0,38	0,04	0,02

Примечание. Достоверность различий показателей между 2 группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскела – Уоллиса.

с содержанием АЛТ от 1 до 3 норм в обеих группах пациентов с ХВГС, а у больных с 3-м генотипом содержание TEMRA Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) даже увеличивалось у пациентов с максимальной воспалительной активностью. Только при исследовании содержания наивных Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁺) мы зафиксировали достоверное снижение количества этих клеток у больных с 1-м генотипом ХВГС с содержанием АЛТ в крови выше 5 норм в сравнении с лицами с уровнем АЛТ от 1 до 3 норм (табл. 2).

Содержание субпопуляций Т-цитотоксических клеток как у пациентов с 1-м генотипом, так и у больных с 3-м генотипом ХВГС не снижалось при увеличении вирусной нагрузки. Более того, содержание Т-цитотоксических наивных клеток (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁺) в обеих группах больных ХВГС отчетливо превышало показатель здоровых лиц. Содержание Т-цитотоксических клеток центральной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁺) у больных с 3-м генотипом ХВГС с высокой вирусной нагрузкой значительно превышало результат обследования лиц с низкой вирусной нагрузкой. Концентрация Т-цитотоксических клеток

эффекторной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) в обеих группах больных ХВГС с высокой вирусной нагрузкой не отличалась от показателя здоровых лиц. Содержание TEMRA Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁻) также не имело тенденции к снижению как у пациентов с 1-м генотипом, так и у больных с 3-м генотипом ХВГС у лиц с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с пациентами с низкой вирусной нагрузкой (табл. 3). Полученные результаты позволяют считать, что дисфункция Т-цитотоксических клеток в большей степени ассоциирована с выраженностью фиброза печени и не регистрируется у больных ХВГС как с 1-м, так и с 3-м генотипом, в зависимости от воспалительной активности и величины вирусной нагрузки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время принято считать, что хронизация вирусного гепатита С в значительной степени объясняется дисфункцией CD3⁺CD8⁺ клеток, которая проявляется снижением пролиферативной функции, способности

● **Таблица 2.** Субпопуляционный состав Т-цитотоксических клеток в крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С с 1-м и 3-м генотипами в зависимости от уровня АЛТ в крови (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

● **Table 2.** Subpopulation composition of blood T-cytotoxic cells in patients with chronic viral hepatitis C with genotypes 1 and 3 depending on the level of ALT in the blood, Me ($C_{25}-C_{75}$)

Пациенты	Уровень АЛТ в кратности верхнего уровня нормы	Наивные Т-цитотоксические клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RO ⁺ CD62L ⁺	Т-цитотоксические клетки центральной памяти CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RO ⁺ CD62L ⁺	Т-цитотоксические клетки эффекторной памяти CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RO ⁺ CD62L ⁻	TEMRA Т-цитотоксические клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RO ⁺ CD62L ⁻
С 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1–3 нормы (n = 32)	4,07 (3,23–4,91)	6,78 (4,29–11,10)	9,78 (5,14–11,02)	9,96 (5,88–12,58)
	3–5 норм (n = 21)	3,74 (2,02–4,62)	4,44 (2,69–7,49)	10,70 (6,32–22,80)	5,43 (3,15–8,04)
	Более 5 норм (n = 21)	2,49 (1,35–5,25)	6,57 (2,69–9,19)	8,18 (5,22–9,07)	9,22 (7,14–12,40)
С 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	1–3 нормы (n = 24)	4,43 (2,53–6,32)	8,54 (5,51–11,76)	6,74 (3,84–11,44)	9,69 (5,59–12,28)
	3–5 норм (n = 21)	4,70 (3,11–5,73)	8,01 (5,01–11,89)	7,36 (3,27–11,34)	7,62 (6,67–13,45)
	Более 5 норм (n = 25)	5,27 (4,70–6,06)	10,72 (6,50–15,82)	8,77 (7,33–11,52)	12,04 (9,82–14,23)
Здоровые лица (n = 20)		2,20 (1,37–2,39)	9,68 (6,73–12,84)	6,72 (5,05–11,93)	6,68 (5,96–8,99)
P_{1-3}		0,02	0,81	0,23	0,92
P_{2-3}		0,37	0,14	0,04	0,02
P_{4-6}		0,43	0,21	0,05	0,02
P_{5-6}		0,52	0,14	0,27	0,001
P_{1-7}		0,001	0,05	0,03	0,03
P_{2-7}		0,007	0,003	0,02	0,52
P_{3-7}		0,32	0,03	0,84	0,02
P_{4-7}		0,001	0,65	>0,9	0,03
P_{5-7}		<0,001	0,42	0,57	0,2
P_{6-7}		<0,001	0,85	0,26	0,002
P_{1-2-3} (Краскела – Уоллиса)		0,12	0,66	0,39	0,05
P_{4-5-6} (Краскела – Уоллиса)		0,56	0,36	0,26	0,04

Примечание. Достоверность различий показателей между 2 группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскела – Уоллиса.

продуцировать провоспалительные цитокины и цитолитической функции [13, 14]. На этот процесс может влиять также массивный апоптоз Т-клеток в печени у больных ХВГС [15]. Феномен дисфункции Т-клеток при ХВГС называют также истощением Т-клеток [16]. Существуют 2 основных механизма недостаточности CD3⁺CD8⁺ клеток у больных ХВГС [5]. Во-первых, это хроническая стимуляция антигеном, которая приводит к глубокой потере функции Т-цитотоксических клеток [17, 18]. Длительная антигенная стимуляция способствует внесению изменений в транскрипционную и эпигенетическую программу Т-клеток, что приводит к закреплению снижения функции CD3⁺CD8⁺ клеток [19, 20]. Второй причиной истощения Т-клеток являются мутации, способствующие ускользанию вируса от действия иммунных механизмов [21].

В нашей работе мы обнаружили, что снижение содержания TEMRA Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD45RO⁺CD62L⁻) в большей степени ассоциировано с выраженностью фиброза печени, чем с активностью воспаления и вирусной нагрузкой. С одной стороны, это

можно объяснить тем, что развитие фиброза печени свидетельствует о длительности заболевания, является эквивалентом стойкой антигенной нагрузки и поэтому в большей степени связано с истощением Т-клеток. С другой стороны, ранее было показано, что апоптоз клеток печени у больных ХВГС имел положительную корреляцию с градацией гистологической активности, но не был ассоциирован с уровнем воспалительной активности и вирусной нагрузкой [22]. В целом роль Т-клеточного ответа в генезе фиброза печени у больных ХВГС нуждается в дальнейшем изучении [23].

В настоящее время сохраняется интерес к сравнительному изучению течения ХВГС у пациентов с разными генотипами вируса. Превалирует точка зрения, что 3-й генотип имеет более агрессивное течение в сравнении с 1-м генотипом ХВГС [24–26]. Но сравнительные современные исследования субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток, выполненные методом проточной цитометрии, у пациентов с 1-м или 3-м генотипом ХВГС практически отсутствуют.

● **Таблица 3.** Субпопуляционный состав Т-цитотоксических клеток в крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С с 1-м и 3-м генотипами в зависимости от уровня вирусной нагрузки (%), Me (C_{25} – C_{75})


● **Table 3.** Subpopulation composition of blood T-cytotoxic cells in patients with chronic viral hepatitis C with genotypes 1 and 3 depending on the level of viral load, Me (C_{25} – C_{75})

Пациенты	Уровень вирусной нагрузки	Наивные Т-цитотоксические клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-цитотоксические клетки центральной памяти CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	Т-цитотоксические клетки эффекторной памяти CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	TEMRA Т-цитотоксические клетки CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45R0 ⁺ CD62L ⁺
С 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	600–30 000 (n = 9)	3,34 (1,75–5,16)	5,88 (3,53–9,99)	6,95 (3,79–9,14)	6,78 (4,56–10,00)
	30 000–800 000 (n = 38)	3,99 (3,30–4,98)	5,76 (3,27–6,97)	9,98 (5,46–10,98)	9,01 (7,28–13,98)
	Более 800 000 (n = 27)	3,74 (2,59–4,67)	7,20 (4,44–9,28)	9,57 (5,77–12,02)	7,18 (5,02–10,81)
С 3-м генотипом ХВГС (n = 70)	600–30 000 (n = 7)	3,46 (3,03–8,23)	6,32 (4,98–10,91)	10,31 (2,69–13,98)	9,67 (7,65–14,54)
	30 000–800 000 (n = 32)	4,36 (2,27–5,65)	7,28 (4,35–10,47)	6,45 (3,72–10,87)	9,52 (6,04–12,19)
	Более 800 000 (n = 31)	4,44 (2,14–6,39)	9,35 (8,00–12,02)	6,50 (6,02–12,01)	9,88 (6,67–13,45)
Здоровые лица (n = 20)		2,20 (1,37–2,39)	9,68 (6,73–12,84)	6,72 (5,05–11,93)	6,68 (5,96–8,99)
p_{1-3}		0,78	0,29	0,13	0,43
p_{2-3}		0,87	0,24	0,89	0,08
p_{4-6}		0,38	0,04	0,04	0,84
p_{5-6}		0,83	0,18	>0,9	0,77
p_{1-7}		0,04	0,03	0,56	0,84
p_{2-7}		0,001	0,003	0,48	0,12
p_{3-7}		0,002	0,04	0,44	0,44
p_{4-7}		0,004	0,12	0,38	0,03
p_{5-7}		0,006	0,18	0,58	0,05
p_{6-7}		0,007	0,61	0,8	0,04
p_{1-2-3} (Краскела – Уоллиса)		0,5	0,18	0,05	0,21
p_{4-5-6} (Краскела – Уоллиса)		0,39	0,03	0,09	0,79

Примечание. Достоверность различий показателей между 2 группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскела – Уоллиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы показали, что изменения субпопуляционного состава Т-цитотоксических клеток крови в большей степени ассоциированы с выраженностью фиброза печени у пациентов с 1-м и 3-м генотипами ХВГС. У пациентов с 3-м генотипом ХВГС регистрировалось выраженное снижение содержания TEMRA Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁺) и Т-цитотоксических клеток эффекторной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45R0⁺CD62L⁺) у больных

с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR (критерий Краскела – Уоллиса, соответственно $p = 0,02$ и $p = 0,04$). У лиц с 1-м генотипом ХВГС аналогичные процессы были выражены в меньшей степени. Мы надеемся, что полученные результаты будут полезны для совершенствования мероприятий по лечению и реабилитации больных ХВГС. 

Поступила / Received 16.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.04.2023
Принята в печать / Accepted 05.04.2023

Список литературы / References

- Kemming J., Thimme R., Neumann-Haefelin C. Adaptive Immune Response against Hepatitis C Virus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5644. <https://doi.org/10.3390/ijms21165644>.
- Spengler U., Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clin Sci (Lond).* 2007;112(3):141–155. <https://doi.org/10.1042/CS20060171>.
- Stuart J.D., Salinas E., Grakoui A. Immune system control of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Virol.* 2021;(46):36–44. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.10.002>.
- Hofmann M., Tauber C., Hensel N., Thimme R. CD8⁺ T Cell Responses during HCV Infection and HCC. *J Clin Med.* 2021;10(5):991. <https://doi.org/10.3390/jcm10050991>.

5. Thimme R. T cell immunity to hepatitis C virus: Lessons for a prophylactic vaccine. *J Hepatol.* 2021;74(1):220–229. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.022>.
6. Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31093>.
Batskikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovskii V.I. Hepatitis C virus genotype 3: that «simple», yet that «complex». *Terapevticheskii Arkhiv.* 2012;84(11):4–10. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31093>.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
9. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8 Suppl):S177–S181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8048409/>.
10. Poynard T., Bedossa P., Polon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–832. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
11. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология.* 2015;17(1):19–26. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/803/747>.
Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medical Immunology (Russia).* 2015;17(1):19–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/803/747>.
12. Sutherland D.R., Ortiz F., Quest G., Illingworth A., Benko M., Nayyar R., Marinov I. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(4):637–651. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21626>.
13. Dustin L.B. Innate and Adaptive Immune Responses in Chronic HCV Infection. *Curr Drug Targets.* 2017;18(7):826–843. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150825110532>.
14. Wherry E.J., Ha S.J., Kaech S.M., Haining W.N., Sarkar S., Katia V. et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity.* 2007;27(4):670–684. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.09.006>.
15. Radziejewicz H., Ibegbu C.C., Hon H., Osborn M.K., Obideen K., Wehbi M. et al. Impaired hepatitis C virus (HCV)-specific effector CD8+ T cells undergo massive apoptosis in the peripheral blood during acute HCV infection and in the liver during the chronic phase of infection. *J Virol.* 2008;82(20):9808–9822. <https://doi.org/10.1128/JVI.01075-08>.
16. Ha S.J., West E.E., Araki K., Smith K.A., Ahmed R. Manipulating both the inhibitory and stimulatory immune system towards the success of therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Immunol Rev.* 2008;223:317–333. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00638.x>.
17. Kasprorc V., Schulze Zur Wiesch J., Kuntzen T., Nolan B.E., Longworth S., Berical A. et al. High level of PD-1 expression on hepatitis C virus (HCV)-specific CD8+ and CD4+ T cells during acute HCV infection, irrespective of clinical outcome. *J Virol.* 2008;82(6):3154–3160. <https://doi.org/10.1128/JVI.02474-07>.
18. Penna A., Pilli M., Zerbini A., Orlandini A., Mezzadri S., Sacchelli L. et al. Dysfunction and functional restoration of HCV-specific CD8 responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2007;45(3):588–601. <https://doi.org/10.1002/hep.21541>.
19. Khan O., Giles J.R., McDonald S., Manne S., Ngio S.F., Patel K.P. et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8+ T cell exhaustion. *Nature.* 2019;571(7764):211–218. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1325-x>.
20. Alfei F., Kanev K., Hofmann M., Wu M., Ghoneim H.E., Roelli P. et al. TOX reinforces the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection. *Nature.* 2019;571(7764):265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1326-9>.
21. Timm J., Lauer G.M., Kavanagh D.G., Sheridan I., Kim A.Y., Lucas M. et al. CD8 epitope escape and reversion in acute HCV infection. *J Exp Med.* 2004;200(12):1593–1604. <https://doi.org/10.1084/jem.20041006>.
22. Calabrese F., Pontisso P., Pettenazzo E., Benvegnù L., Vario A., Chemello L. et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels. *Hepatology.* 2000;31(5):1153–1159. <https://doi.org/10.1053/he.2000.7123>.
23. Osuch S., Metzner K.J., Caraballo Cortés K. Reversal of T Cell Exhaustion in Chronic HCV Infection. *Viruses.* 2020;12(8):799. <https://doi.org/10.3390/v12080799>.
24. Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Annals of Gastroenterology.* 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.
25. Bochud P.Y., Cai T., Overbeck K., Bochud M., Dufour J.F., Müllhaupt B. et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2009;51(4):655–666. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.016>.
26. Kanwal F., Kramer J.R., Ilyas J., Duan Z., El-Serag H.B. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98–105. <https://doi.org/10.1002/hep.27095>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов

Написание текста – М.А. Черепнин, А.В. Васютин

Математическая обработка материала, формирование таблиц – М.А. Черепнин

Проверка критически важного содержания – В.В. Цуканов

Клиническое обследование пациентов – М.А. Черепнин, А.Г. Борисов

Методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация результатов лабораторных исследований – А.А. Савченко

Методическое руководство инструментальными исследованиями и интерпретация результатов инструментальных исследований – Ю.Л. Тонких

Исследование крови методом проточной цитометрии – В.Д. Беленюк

Обзор литературы – А.В. Васютин

Перевод на английский язык – А.В. Васютин

Редактирование – В.В. Цуканов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov

Text development – Mikhail A. Cherepnin, Alexander V. Vasyutin

Mathematical processing of the material, the formation of tables – Mikhail A. Cherepnin

Verification of critical content – Vladislav V. Tsukanov

Clinical examination of patients – Mikhail A. Cherepnin, Alexander G. Borisov

Methodological guidance of laboratory research and interpretation of laboratory results – Andrei A. Savchenko

Methodological guidance of instrumental research and interpretation of instrumental results – Julia L. Tonkikh

Performing a blood test by flow cytometry – Vasilij D. Belenyuk

Literature review – Alexander V. Vasyutin

Translation into English – Alexander V. Vasyutin

Editing – Vladislav V. Tsukanov

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

Информация об авторах:

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

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

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Беленюк Василий Дмитриевич, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; dyh.88@mail.ru

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

Information about the authors:

Mikhail A. Cherepnin, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Andrei A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

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

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Vasilij D. Belenyuk, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; dyh.88@mail.ru

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

Гиперферритинемия, хронический гепатит С и COVID-19: что общего?

М.И. Гоник¹, <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>, maxim.gonik@yandex.ru

Е.Л. Буюверова², <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>, bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

А.О. Буюверов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

¹ Российский научный центр рентгенодиагностики; 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

³ Институт профессионального образования Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Ферритин является одним из ключевых белков, который участвует в регуляции гомеостаза уровня железа в организме. Его сниженные значения часто связывают с изменением общего запаса железа в организме. Кроме того, ферритин принимает участие в иммунных процессах и способен оказывать как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты. Гиперферритинемия – это состояние, которое характеризуется значимым повышением уровня ферритина в крови. Подобное изменение лабораторных показателей является достаточно неспецифическим признаком, который возникает при иммуновоспалительных и инфекционных заболеваниях, а также при развитии перегрузки железом. Оно в т. ч. может сопутствовать течению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и хронического вирусного гепатита С (ХГС) у пациентов. Гиперферритинемия при двух вышеупомянутых заболеваниях может выступать как маркер более тяжелого течения и развития неблагоприятных исходов у пациентов, в связи с чем изучение уровня ферритина является крайне важной задачей для практикующего врача. В связи с этим целью данного обзора научной литературы было изучение возможной взаимосвязи трех описанных состояний. Согласно полученным данным, гиперферритинемия зачастую связана с развитием более тяжелого течения как COVID-19, так и ХГС, причем, по данным ряда исследований, в случае их одновременного сочетания риск развития летального исхода у пациента может повышаться. Исходя из этих данных был сделан важный вывод о необходимости измерения исходного уровня ферритина у таких пациентов с последующим его динамическим контролем.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ХГС, ферритин, гиперферритинемия, повышение уровня ферритина, вирус гепатита С

Для цитирования: Гоник М.И., Буюверова Е.Л., Буюверов А.О. Гиперферритинемия, хронический гепатит С и COVID-19: что общего? *Медицинский совет*. 2023;17(8):150–157. <https://doi.org/10.21518/ms2023-142>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperferritinemia, chronic hepatitis C and COVID-19: what do they have in common?

Maxim I. Gonik¹, <https://orcid.org/0000-0002-0605-8057>, maxim.gonik@yandex.ru

Elena L. Bueverova², <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>, bueverova_e_l@staff.sechenov.ru

Alexey O. Bueverov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>, bcl72@yandex.ru

¹ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

² Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Ferritin is one of the key proteins, which has involved in the regulation of iron homeostasis in the body. Ferritin reduced values are often associated with changes in the total iron supply in the body. In addition, ferritin is involved in immune processes and can have both pro-inflammatory and anti-inflammatory effects. Ferritin changes in laboratory values is a rather nonspecific sign that occurs with immunoinflammatory and infectious diseases, as well as the development of iron overload. It can, among other things, accompany the course of new coronavirus infection (COVID-19) and chronic viral hepatitis C (CHC) in patients. Hyperferritinemia in these two diseases may be a marker of a more severe course and adverse patient outcome, making the study of ferritin levels an extremely important task for the practitioner. Therefore, the purpose of this review of the scientific literature was to investigate the possible relationship between Hyperferritinemia, COVID-19 and CHC. It has been reported that hyperfer-

ritinemia is quite often associated with a more severe form of both COVID-19 and CHC. Several studies have suggested that the risk of mortality may be increased if they are combined. In this regard, an important conclusion was made about measuring baseline ferritin levels with subsequent dynamic monitoring in this group of patients.

Keywords: new coronavirus infection, CHC, ferritin, hyperferritinemia, elevated ferritin levels, hepatitis C virus

For citation: Gonik M.I., Bueverova E.L., Bueverov A.O. Hyperferritinemia, chronic hepatitis C and COVID-19: what do they have in common? *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):150–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-142>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ферритин – это основной белок, который регулирует накопление железа внутри клеток. При этом данная структура может выступать не только как биомаркер, отражающий гомеостаз железа в организме, но и как индикатор воспаления [1].

В клинической практике наиболее распространена ситуация контроля уровня ферритина у пациентов при подозрении на заболевания, связанные с нарушением нормального баланса железа: к таким, в частности, относятся гемохроматоз [2]. Тем не менее факт того, что уровень данного белка повышается при воспалении, как остром, так и хроническом, при метаболических нарушениях (например, сахарном диабете 2-го типа), дает основание для более широкого изучения указанного параметра при проведении диагностических мероприятий [3].

Хотя общемировая тенденция в глобальной системе здравоохранения связана с увеличением внимания к пациентам с неинфекционными заболеваниями, тем не менее пандемия COVID-19 продемонстрировала всю сложность проведения лечебно-диагностических мероприятий у пациентов в условиях ограниченности клинических и экспериментальных данных [4, 5]. С течением времени, углубляясь и получая все новые данные о патогенезе болезни и рациональности проведения различных мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам, арсенал специалистов здравоохранения пополнялся все новыми методами диагностических манипуляций. К подобным опциям можно отнести и измерение уровня ферритина, чей уровень значительно повышался у ряда пациентов с COVID-19, являясь, по данным ряда исследователей, предиктором тяжелого течения болезни и, к сожалению, летального исхода [6].

Хроническая инфекция вирусом гепатита С (ХГС) диагностирована приблизительно у 71 млн человек в мире, являясь одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), выступая причиной смерти для 400 тыс. пациентов по всему миру ежегодно [7]. Как и в случае с COVID-19, уровень ферритина является важным маркером тяжести течения и прогрессирования заболевания, чьи повышенные значения могут выступать индикатором поражения печени [8].

Хотя истинные эпидемиологические данные только предстоит изучать, проблема уточнения диагностической тактики у пациентов с одновременным сочетанием ХГС и COVID-19 до сих пор остается крайне актуальной задачей. В этой связи поиск маркеров течения болезни и предикторов исхода подобного сочетания является крайне

актуальным. Поэтому целью текущего обзора научной литературы явился поиск доказательств связи в изменении уровня ферритина у пациентов с ХГС и COVID-19, который является значимым маркером при обоих состояниях.

ГИПЕРФЕРРИТЕМИЯ

Гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от самого мощного окислителя – свободной молекулы железа (табл. 1). К основным железосвязывающим белкам относится и ферритин [9].

Ферритин представляет собой внутриклеточный белок, играющий ключевую роль в депонировании железа. В качестве важной особенности своей структуры, которая характеризует ту или иную активность белка при различных патологических состояниях, необходимо указать, что ферритин состоит из легкой и тяжелой цепей. Уровень ферритина повышается и соответствует уровню внутриклеточного железа благодаря активации трансляции мРНК тяжелой и легкой цепей при высоком уровне внутриклеточного железа. При низком уровне внутриклеточного железа наблюдается обратная картина [10].

Ферритин и его формы в исследованиях *in vivo* и *in vitro* демонстрировали иммуномодулирующее действие. Хотя основным модулятором уровня ферритина является доступность железа, его синтез может также регулироваться различными воспалительными цитокинами, такими как IL-1 β и IL-6. Также на уровень сывороточного ферритина влияет повышение уровня гепсидина, выработка которого, в свою очередь, стимулируется провоспалительными цитокинами, такими как IL-6. Помимо ферритина, еще одним аспектом, который необходимо учитывать при вирусных инфекциях, является влияние перегрузки железом. Так, например, активность хеликаз SARS-CoV-2, которые участвуют в репликации вируса, требует гидролиз АТФ, для чего, в свою очередь, нужно присутствие железа [11].

Нормальные значения ферритина варьируются в зависимости от многих параметров, при этом верхний предел обычно устанавливается на уровне 200 мкг/л у женщин и 300 мкг/л у мужчин. У пациентов старшего возраста и мужчин уровень сывороточного ферритина обычно выше, чем у молодых и женщин [6]. Ферритин – косвенный маркер общего запаса железа в организме, его низкий уровень считается одним из первых лабораторных признаков дефицита этого микроэлемента. Гиперферритинемия же является неспецифическим признаком и встречается при многих патологических состояниях [12]. Уровень

● **Таблица 1.** Основные белки, участвующие в метаболизме железа [9]
 ● **Table 1.** Main proteins involved in iron metabolism [9]

Основные белки метаболизма железа	Функции
Трансферрин	Транспорт Fe^{3+} в плазме
Лактоферрин	Транспорт железа, бактерицидная функция
Ферритин	Депонирование железа в клетках. Содержание ферритина в плазме отражает запасы железа в организме и выраженность воспаления при воспалительных процессах
Гемосидерин	Депонирование железа в тканях
Гепсидин	Общепризнанный универсальный отрицательный регулятор обмена железа. Блокирует выход железа из эритроцитов в центральный кровоток и выход железа из макрофагов
Двухвалентный транспортер металла (DMT-1)	Транспорт свободного Fe^{2+} через кайму апикальной мембраны энтероцита
Дуоденальный цитохром В	Ферроредуктаза. Преобразует Fe^{3+} в Fe^{2+} в просвете двенадцатиперстной кишки
Ферропортин	Перенос Fe^{2+} через базальную мембрану в сосудистое русло
Трансферриновый рецептор	Трансмембранный гликопротеид, связывается с комплексом Fe^{3+} – трансферрин и погружает его в клетку путем эндоцитоза, где Fe^{3+} освобождается и поступает внутрь клетки
Транспортер гемового железа	Единственный транспортер гемового железа в энтероцитах двенадцатиперстной кишки
Мобилферрин	Внутриклеточный транспортер, аналог трансферрина плазмы
IRE, IRP	Внутриклеточные протеины, реагирующие на потребность организма в железе и интенсивность всасывания железа
HFE	Контролирует формирование комплекса трансферринового рецептора с трансферрином

Примечание. IRE/IRP – регулирующие элементы факторов, контролирующих содержание железа; HFE – ген гемохроматоза.

сывороточного и внутриклеточного ферритина заметно повышается при многих воспалительных заболеваниях. К таким состояниям, которые характеризуются острым или хроническим воспалением, измененным метаболизмом железа, ассоциированным с высоким уровнем сывороточного ферритина, относятся в т. ч. инфекционные и метаболические заболевания. В ряде клинических ситуаций уровень сывороточного ферритина может использоваться в качестве прогностического маркера риска тяжелых осложнений болезни и смерти [6].

Некоторые исследования сообщают о провоспалительном эффекте ферритина как такового, в то время как другие считают, что ферритин может действовать в качестве защитного фактора при определенных патологических состояниях. Повышение уровня ферритина, наблюдаемое при воспалении, можно рассматривать как механизм защиты от внешних (вирусов, бактерий, грибов) или внутренних (при аутоиммунных, нейродегенеративных, метаболических заболеваниях) патогенов. Сывороточный ферритин может проявлять иммуномодулирующую или даже иммуносупрессивную роль, ограничивая процесс генерализованного воспаления. По своей антиапоптотической функции ферритин обуславливает развитие толерантности к некоторым инфекциям [6].

Из ранее проведенных исследований известно, что тяжелая цепь ферритина активирует макрофаги, что в дальнейшем приводит к избыточному образованию провоспалительных цитокинов и последующей смерти клетки [13, 14]. Ферритин регулирует многие внутриклеточные сигнальные пути, в т. ч. провоспалительные с активацией NF- κ B, что приводит к усилению процесса воспаления [6]. Также сообщалось, что ферритин может

напрямую, на ядерном уровне, стимулировать экспрессию генов нескольких провоспалительных цитокинов, таких как IL-1- β , IL-6, TNF- α [15, 16]. Избыточное производство медиаторов воспаления стимулирует поглощение железа, при этом увеличивается его внутриклеточная концентрация, что приводит к окислительному стрессу, перекисному окислению липидов и гибели клетки [17, 18]. В научной литературе существует понятие, связанное с регулируемой железом гибелью клетки, – ферроптоз. При инфекциях, подобных COVID-19, повреждение клеток вирусом является еще одним источником высвобождения ферритина. Поскольку сборка ферритина зависит от многих факторов, включая pH, молекула белка может распадаться в сыворотке, высвобождая токсичное свободное железо, которое определяет дальнейшее развитие окислительного стресса, усиления воспаления и повреждение клеток, что приводит к дисфункции многих органов и систем [19, 20].

Кроме того, важно упомянуть понятие гиперферритинемического синдрома, который определяется как сочетание значимо повышенного уровня ферритина (более 500 мкг/л) в совокупности с избыточным воспалением. В качестве двух основных драйверов развития данного состояния выделяют чрезмерную активацию Т-лимфоцитов и интерферона- γ [21, 22]. К подобным состояниям относят синдром активации макрофагов, септический шок, катастрофический антифосфолипидный синдром и болезнь Стилла у взрослых [11].

Также важно отметить, что сама по себе гиперферритинемия может протекать как с признаками перегрузки железа, так и без них. Более подробная информация представлена в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Возможные причины гиперферритинемии [10]

● **Table 2.** Potential causes of hyperferritinemia [10]

Вариант гиперферритинемии	Частые причины	Редкие причины
Гиперферритинемия без перегрузки железа	Клеточное повреждение, метаболический синдром и ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, инфекционные болезни, опухолевые процессы	Болезнь Гоше, иммуноопосредованные синдромы (первичный и вторичный синдром активации макрофагов, взрослая форма болезни Стилла)
Гиперферритинемия с/без перегрузки железом	Хронические заболевания печени (цирроз печени, алкогольная болезнь печени, НАЖБП, вирусные гепатиты, хроническая гематопоэзия)	
Гиперферритинемия с перегрузкой железа	Гемохроматоз (HFE, 1-й тип), синдром дисметаболической перегрузки железом, ятрогенная перегрузка железом, африканский тип перегрузки железом	Гемохроматоз (не HFE), ферропортиновая болезнь, гипотрансферринемия, ацерулоплазмения

Как уже отмечалось ранее, любой процесс воспаления, независимо от его причины, может сопровождаться повышением уровня ферритина ввиду того, что провоспалительные цитокины стимулируют синтез как ферритина, так и регулирующих его секрецию белков (гепсидина), что приводит к гиперферритинемии [23]. Простагландины, участвующие в процессе воспаления и усилении репликации вирусов, также индуцируют синтез легкой цепи ферритина [24]. Кроме того, само по себе воспаление может вызывать гибель клетки посредством действия цитокинов, способствуя клеточному повреждению с одновременным высвобождением ферритина [25]. Редкие иммуноопосредованные состояния, такие как синдром активации макрофагов, могут вызывать чрезвычайно повышенный уровень ферритина. В связи с этим было выдвинуто предположение, что высокие уровни ферритина не только являются следствием воспаления, но и сами могут усугублять его, вызывая экстремальную экспрессию дополнительных медиаторов воспаления, известную как цитокиновый шторм [26].

ГИПЕРФЕРРИТИНЕМΙΑ ПРИ COVID-19

В литературе можно встретить предположение о том, что COVID-19 является частью спектра уже ранее упомянутого гиперферритинемического синдрома, в особенности эта связь прослеживается с синдромом активации макрофагов [11, 26]. В недавно проведенных клинических исследованиях было отмечено, что у пациентов с COVID-19 наблюдается повышенный уровень сывороточного ферритина (более 300 мкг/л). Более того, наиболее высокая концентрация наблюдалась в случае летальных исходов заболевания у пациентов. Интересно, что уровень сывороточного ферритина начинал снижаться именно в тот момент, когда состояние пациентов с COVID-19 клинически улучшалось. Некоторые авторы отмечают, что ферритин может считаться независимым прогностическим фактором исходов болезни для пациентов с COVID-19 [6]. Также интересно отметить, что в ряде научных публикаций ферритин предлагается в качестве дополнительного маркера активности вирусной репликации [14].

В 2020 г. были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа коллектива авторов из Китая, целью которого явилось уточнения доказательств связи гиперферритинемии у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода болезни. В метаанализ были включены 60 научных работ и более чем 10 000 пациентов.

Оказалось, что уровень ферритина был значительно повышен у пациентов с тяжелым течением заболевания в сравнении с субъектами со средней и легкой степенью тяжести ($p < 0,001$). В случае летального исхода также наблюдалась схожая картина со значимой прямой связью с гиперферритинемией ($p < 0,001$). У пациентов с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, включая сахарный диабет 2-го типа и отягощенный онкологический анамнез, уровень ферритина тоже оказался значительно выше ($p < 0,01$) [14].

Схожие данные были позже получены другими исследователями, где при включении 200 взрослых пациентов с COVID-19 гиперферритинемия выступала в качестве прогностического признака тяжелого течения болезни и неблагоприятного исхода [27]. Кроме того, ретроспективные исследования, выполненные в Ухане (Китай), показали, что концентрация ферритина на момент диагностики заболевания была в 1,5–5,3 раза выше у пациентов с более тяжелым течением инфекции в сравнении с легкой формой COVID-19 [28]. Если обобщить имеющиеся данные относительно связи гиперферритинемии и клинической картины COVID-19, то выходит, что значения ферритина менее 1000 мкг/л соответствовали более легкой форме течения заболевания, тогда как уровень данного белка более 1000 мкг/л значимо коррелировал с тяжелым течением и риском летального исхода [29].

Переходя к описанию механизма влияния COVID-19 на уровень ферритина, важно уточнить, что SARS-CoV-2 может обладать гепсидиноподобным эффектом. Это означает, что патологический агент может оказывать дополнительное влияние на регуляцию ферритина независимо от интенсивности воспаления [30]. Сообщается, что уровень ферритина снижается вместе с уровнем интерлейкина-6 по мере разрешения COVID-19. Следовательно, ферритин выступает в качестве маркера выраженности цитокинового шторма, т.к. интерлейкины-1 β , -6 и фактор некроза опухоли α могут стимулировать синтез ферритина в макрофагах [31]. Кроме того, ферритин выступает в роли сигнальной молекулы, индуцируя экспрессию ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 β и -10) [26, 28]. В этом ключевую роль отводят тяжелой цепи ферритина, которая, по данным ряда исследователей, обладает иммуномодулирующим свойством и играет важную роль в активации макрофагов. Также в исследованиях *in vitro* было показано, что Т- и В-лимфоциты связываются именно с тяжелой цепью

ферритина. В результате наблюдается иммуносупрессивный эффект, выражающийся в снижении пролиферации Т-лимфоцитов и созревании В-лимфоцитов, наряду с продукцией иммуноглобулинов (*рис.*) [31].

ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Вирус гепатита С нуждается в компонентах клеток хозяина для репликации и трансляции, при этом важная роль в данном процессе принадлежит внутриклеточному железу [32]. S. Kakizaki et al. проанализировали влияние железа на репликацию вируса гепатита С *in vitro*, доказав, что оно может его усилить [33]. P. Foka et al. обнаружили, что перегруженные железом макрофаги, которые были инфицированы вирусом гепатита С, усиливали его репликацию в совместно культивируемых зараженных клетках. Важно заметить, что макрофаги, не перегруженные железом, также инфицировались вирусом от соседней линии клеток, но передача вируса осуществлялась медленнее, а влияние на репликацию было слабее [34]. С другой стороны, C. Fillebeen et al. пришли к выводу, что железо может подавлять репликацию вируса гепатита С путем снижения активности белка NS5B в клетках [35].

Как было обозначено ранее, определенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов поражения печени при ХГС представляет определение сывороточных маркеров обмена железа. Приблизительно у 35–42% пациентов с ХГС регистрируются признаки накопления железа в гепатоцитах и клетках Купфера [36, 37]. В исследованиях на лабораторных животных (мыши, инфицированные вирусом гепатита С) было продемонстрировано снижение содержания мРНК печеночного гепсидина и повышенная экспрессия дуоденального, печеночного и селезеночного ферропортина, что ведет к увеличению поглощения железа [38]. Наличие

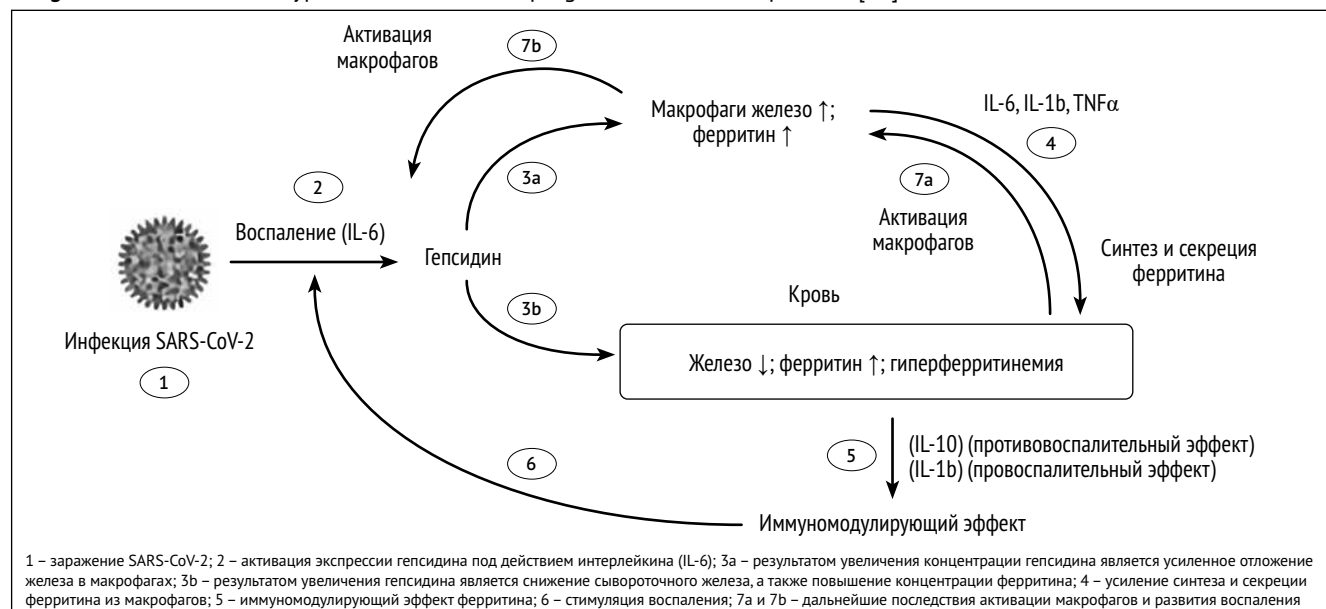
ХГС связано с увеличением интенсивности образования активных форм кислорода, что приводит к снижению экспрессии гепсидина [39]. Важно отметить, что синдром перегрузки железом у больных ХГС ассоциирован с более тяжелым течением заболевания: исход в форме цирроза печени чаще наблюдался у пациентов с повышенным накоплением железа ($p = 0,004$) [40].

Известно, что ХГС влияет на метаболизм железа путем снижения уровня белка гепсидина. Так, A. Fujita et al. при измерении содержания мРНК гепсидина в ткани печени у 56 пациентов с ХГС обнаружили, что его экспрессия сильно коррелирует со значениями ферритина сыворотки и степенью отложения железа в ткани печени. Отношение гепсидина к ферриту было значительно ниже у пациентов с ХГС, чем у пациентов с гепатитом В и контрольной группой. Girelli et al. определяли уровень s-гепсидина у 81 больного с ХГС без лечения и у 57 лиц из группы контроля и обнаружили, что его концентрация была значительно ниже у пациентов с ХГС, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с ХГС уровень s-гепсидина значительно коррелировал с увеличением концентрации ферритина в крови и гистологическим содержанием общего железа в печени [32].

В ряде исследований изучалась связь между перегрузкой железом и течением ХГС у пациентов; полученные данные носят противоречивый характер [32]. Так, одни исследователи отметили, что избыток железа способствует репликации вируса, тогда как другие авторы этот факт опровергли. Тем не менее в научной литературе связь перегрузки железом и ХГС широко признана. A. Di Bisceglie et al. в 1992 г. первыми обнаружили повышенный уровень сывороточного ферритина у пациентов с хроническим гепатитом (как В, так и С) [36]. Впоследствии в исследовании с включением 209 больных ХГС было установлено накопление железа в печени в 42,1% случаев, при этом большинство пациентов имели невысокую степень инфильтрации ткани печени железом. Важно отметить, что

● **Рисунок.** Потенциальная роль гиперферритинемии при COVID-19 [31]

● **Figure.** Potential role of hyperferritinemia in the prognosis of COVID-19 patients [31]



у таких пациентов отмечались более высокие уровни сывороточного железа (СЖ), ферритина и сатурации трансферрина (СТ). Также выявлено, что накопление железа в печени имеет значительную связь с тяжестью фиброза [32]. В другой работе у 100 пациентов с ХГС на основании гистологического исследования печени у 19 были обнаружены следы отложения железа в тканях органа, при этом отмечалась корреляция с наличием фиброза печени 3-й и 4-й степени. У 55 пациентов имелось хотя бы одно из измененных значений СЖ, СТ или ферритина. При проведении дополнительного многофакторного анализа единственным независимым прогностическим фактором выраженного фиброза печени служил именно уровень сывороточного ферритина, при этом данный показатель имел положительную корреляцию с аналогичным параметром в тканях [41]. Хотя представленные данные и демонстрируют связь повышенной концентрации сывороточного ферритина с гистологическими изменениями печени, тем не менее ряд исследователей полагают, что первый упомянутый показатель может выступать в качестве маркера воспаления без связи с конкретными изменениями в структуре органа. В одном из ранее проведенных исследований с включением 123 пациентов с хроническим гепатитом (из них 63 с ХГС) обнаружено повышение ферритина, СЖ и СТ у больных ХГС, в то время как ни у одного из этих пациентов не было обнаружено признаков накопления железа в печени. Таким образом, повышенный ферритин отражает не только накопление печеночного железа, но и воспаление в печени, а также позволяет предполагать наличие ее фиброза [32].

В работе А. Щекотовой и соавт. оценивалась роль нарушения обмена железа в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени. В изучение были включены 170 пациентов, из них 150 были с ХГС (74 мужчины, средний возраст $38,89 \pm 11,31$ лет), 20 – с алкогольным циррозом печени, класс В по шкале Чайлда – Пью (14 мужчин, средний возраст $49,5 \pm 10,8$ лет). В контрольную группу было включено 100 здоровых добровольцев (42 мужчины, средний возраст $37,29 \pm 10,14$ лет). Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты, оценку биохимических показателей функционального состояния печени, определение параметров обмена железа в крови (сывороточное железо, ферритин, ОЖСС). В качестве метода оценки выраженности фиброза была использована ультразвуковая эластография печени. У 110 больных с ХГС с определенной длительностью заболевания и стадией фиброза по результатам эластографии печени авторами была рассчитана скорость развития фиброза как соотношение стадии фиброза в баллах к длительности заболевания в годах. Корреляционный анализ продемонстрировал, что в группе пациентов с ХГС концентрация ферритина прямо коррелировала с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r = 0,31$; $p = 0,02$) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r = 0,3$; $p = 0,03$), общим и прямым билирубином ($r = 0,41$; $p = 0,003$ и $r = 0,33$; $p = 0,02$ соответственно) и плотностью печени по данным эластографии ($r = 0,35$; $p = 0,02$), что подтверждает концепцию нарастания нарушений обмена железа на фоне интенсификации цитолиза, холестаза

и фиброза печени. Также подтверждено наличие прямой достоверной взаимосвязи темпа прогрессирования фиброза при ХГС с уровнем ферритина ($r = 0,23$; $p = 0,04$) [42].

S. Inomata et al. изучали изменения уровня гепсидина у пациентов с ХГС после проведения противовирусной терапии ледипасвиром и софосбувиром. В клиническое исследование были включены 24 пациента (11 мужчин, средний возраст $62,6 \pm 9,6$ лет) с ХГС, генотип 1b, при этом наблюдение за ними велось до и после проведения лечения, направленного на элиминацию вируса. В ходе исследования авторы обнаружили, что уровень гепсидина в сыворотке крови на исходном уровне оставался в пределах нормы, хотя уровень сывороточного ферритина у пациентов был повышен. Через 24 нед. после противовирусной терапии уровни ферритина и гепсидина в сыворотке крови значительно снизились по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно). Однако соотношение гепсидина к ферритину в сыворотке крови было значительно увеличено ($p < 0,001$) [43]. Это крайне значимая находка, поскольку, согласно данным ряда клинических исследований, снижение значения соотношения гепсидина к ферритину может являться маркером прогрессирования фиброза печени [44].

ГИПЕРФЕРРИТЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И ХГС

Обсуждение возможности феномена гиперферритинемии при COVID-19 и ХГС у пациентов в некотором плане затруднено ввиду того, что в научной литературе подобное сочетание почти не описано. Согласно мнению ряда исследователей, распространенность ХГС у больных COVID-19 достаточно низкая [45]. Тем не менее в одном из ранее проведенных клинических исследований показано, что у больных хроническими гепатитами В и С с COVID-19 наблюдается более высокая вероятность развития тяжелого течения гепатита, что может быть связано с усилением репликации вируса во время заражения SARS-CoV-2 [46]. Вместе с тем приведенные данные довольно неоднозначны и ограничены небольшими сериями наблюдений.

В этой связи рационально привести ряд клинических случаев, опубликованных ранее. Так, в одном из них исследователи наблюдали женщину в возрасте 70 лет, у которой был выявлен дельта-штамм SARS-CoV-2 и впервые обнаруженный положительный результат РНК-вируса гепатита С (HCV РНК). В ходе 8 нед. лечения с применением ремдесвира титр HCV РНК только нарастал – вплоть до 10 000 раз в сравнении с исходными показателями (140 МЕ/мл против 1 675 038 МЕ/мл). Однако при этом уровни АСТ и АЛТ за время терапии пришли в норму (АСТ – 47 и 29 МЕ/мл, АЛТ – 30 и 14 МЕ/мл). Важно заметить, что, согласно данным литературы, используемый у пациентки препарат не обладает свойством усиления репликации HCV. В дальнейшем у пациентки установили генотип вируса (1b) и начали соответствующее лечение [47].

HCV и SARS-CoV-2 имеют ряд общих характеристик: они оба являются одноцепочечными РНК-вирусами

и индуцируют усиленный иммунный ответ (особенно со стороны Т-хелперов 2-го типа), ведущий к иммуноопосредованному повреждению тканей [48].

Интересные данные были получены в когортном исследовании, выполненном в Италии. Согласно его результатам наличие антител к HCV коррелировало с лучшим клиническим исходом COVID-19. Исследователи предположили, что вирус может обладать некими протективными свойствами, уменьшающими патологические эффекты SARS-CoV-2 [49].

D. Ronderos et al. оценили связь наличия ХГС с течением COVID-19 у госпитализированных пациентов. В ретроспективное клиническое исследование включены 1 193 пациента с COVID-19, разделенные на две группы: с ХГС в анамнезе ($n = 50$, 14 женщин, средний возраст 64 ± 9 лет) и без ($n = 1\,157$, 456 женщин, средний возраст 62 ± 16 лет). В ходе определения предикторов летального исхода при помощи многомерной модели кокс-регрессии оказалось, что пожилой возраст, ХГС в анамнезе, повышенный уровень D-димера и ферритина указывали на повышенную внутрибольничную смертность у данной группы пациентов, при этом наиболее сильная связь продемонстрирована для ХГС в анамнезе. По мнению авторов,

у пациентов с COVID-19 наличие ХГС в анамнезе может быть связано с потенциальным усилением вирулентности SARS-CoV-2. Это может быть обусловлено внепеченочными эффектами HCV, ведущими к облегчению проникновения SARS-CoV-2, хроническим цитокинопосредованным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многих исследований убедительно демонстрируют, что гиперферритинемия как при ХГС, так и при COVID-19 нередко выступает в роли важного прогностического фактора. Данное сочетание может внести значимую сложность в работу клинициста, поскольку повышенный уровень ферритина отражает сразу несколько патологических факторов, требующих комплексного плана терапевтических вмешательств. В этой связи следует подчеркнуть важность измерения исходного уровня ферритина у таких больных с последующим динамическим контролем.



Поступила / Received 22.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.04.2023

Принята в печать / Accepted 11.04.2023

Список литературы / References

- Valenti L., Corradini E., Adams L.A., Aigner E., Alqahtani S., Arrese M. et al. Consensus Statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;17:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00807-6>.
- Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C., McLaren C.E., Eckfeldt J.H., McLaren G.D. et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1769–1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041534>.
- Zhou B., Liu S., Yuan G. Combined Associations of Serum Ferritin and Body Size Phenotypes With Cardiovascular Risk Profiles: A Chinese Population-Based Study. *Front Public Health.* 2021;9:550011. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.550011>.
- Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(2):5–12. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>. Maslennikova G.Y., Oganov R.G. Prevention of non-infectious diseases as an opportunity to increase life expectancy and healthy longevity. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2019;18(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-5-12>.
- Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. *Врач.* 2020;4(4):19–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-04>. Samorodskaya I.V., Klyuchnikov I.V. Problems of diagnosis and treatment of COVID-19 by clinical example. *Vrach.* 2020;4(4):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-04>.
- Lazar A.M. Hyperferritinemia: The Link Between COVID-19, Inflammation, and Patient Comorbidities. *IDHealth.* 2021;4(4):615–622. <https://doi.org/10.47108/jidhealth.Vol4.Iss4.193>.
- Богомолов П.О., Сапанык А.И., Буеверов А.О., Висков Р.В., Соболев К.Э., Ушканенко И.Н. и др. Организация медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени в Московской области. *Вестник Росздрава.* 2022;6(19):19–27. Режим доступа: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/upload/images/2023/2/5/1675624939.70676-1-1410742.pdf>. Bogomolov P.O., Sapanyuk A.I., Bueverov A.O., Viskov R.V., Sobolev K.E., Ushkanenko I.N. et al. Organization of medical care for patients with liver diseases in the Moscow region. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2022;6(19):19–27. (In Russ.) Available at: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/upload/images/2023/2/5/1675624939.70676-1-1410742.pdf>.
- Саркисянц Н.К., Григорян Е.Г. Прогностическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;23(3):56–59. Режим доступа: http://old-gastro-j.ru/files/_3_2013_s9_1372602993.pdf. Sarkisyants N.K., Grigoryan E.G. Prognostic significance of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;23(3):56–59. (In Russ.) Available at: http://old-gastro-j.ru/files/_3_2013_s9_1372602993.pdf.
- Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010;3(3):278–283. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=mwezqf>. Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Mamukova Y.I. Fundamentals of regulation of iron metabolism. *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice.* 2010;3(3):278–283. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=mwezqf>.
- Sandnes M., Ulvik R.J., Vorland M., Reikvam H. Hyperferritinemia – A Clinical Overview. *J Clin Med.* 2021;10(9):2008. <https://doi.org/10.3390/jcm10092008>.
- Perricone C., Bartoloni E., Bursi R., Cafaro G., Guidelli G.M., Shoenfeld Y., Gerli R. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res.* 2020;68(4):213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09145-5>.
- Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. *Современная ревматология.* 2022;16(2):74–80. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-74-80>. Kaleda M.I., Fedorov E.C. Value of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Modern Rheumatology.* 2022;16(2):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-74-80>.
- Ruscitti P., Di Benedetto P., Berardicurti O., Panzera N., Grazia N., Lizzi A.R. et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep.* 2020;10:12232. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69031-w>.
- Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34:e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.
- Moreira A.C., Mesquita G., Gomes M.S. Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms.* 2020;8:589. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040589>.
- Deng F., Zhang L., Lyu L., Lu Z., Gao D., Ma X. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2021;156(7):324–331. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.030>.
- Alam J.M., Ali H. Significance of Ferritin as Biomarker in SARS Corona virus (COVID-19) infection and complications: A Review. *Chem Res J.* 2020;5(6):59–64. Available at: <http://chemrj.org/download/vol-5-iss-6-2020/chemrj-2020-05-06-59-64.pdf>.
- Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics.* 2021;13(5):mfab021. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab021>.
- Zhang J., Chen X., Hong J., Tang A., Liu Y., Xie N. et al. Biochemistry of mammalian ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative responses. *Sci China Life Sci.* 2021;64(3):352–362. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1795-4>.

20. Habib H.M., Ibrahim S., Zaim A., Ibrahim W.H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother.* 2021;136:111228. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111228>.
21. Birndt S., Schenk T., Heinevetter B., Brunkhorst F.M., Maschmeyer G., Rothmann F. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide. German registry. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146:1065–1077. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03139-4>.
22. Schulert G.S., Canna S.W. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol.* 2018;30:195–203. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy012>.
23. Tran T.N., Eubanks S.K., Schaffer K.J., Zhou C.Y., Linder M.C. Secretion of Ferritin by Rat Hepatoma Cells and Its Regulation by Inflammatory Cytokines and Iron. *Blood.* 1997;90(12):4979–4986. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.12.4979>.
24. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood.* 2002;99(10):3505–3516. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.10.3505>.
25. Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29(9):401–409. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>.
26. Rosário C., Zandman-Goddard G., Meyron-Holtz E.G., D'Cruz D.P., Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-185>.
27. Para O., Caruso L., Pestelli G., Tangianu F., Carrara D., Maddaluni L. et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgrad Med.* 2022;134(1):58–63. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1990091>.
28. Gómez-Pastora J., Weigand M., Kim J., Wu X., Strayer J., Palmer A.F. et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta.* 2020;509:249–251. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
29. Kappert K., Jahić A., Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers.* 2020;25(8):616–625. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1797880>.
30. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020;10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>.
31. Čepelak I., Dodig S., Vučenić I. Hyperferritinemia and COVID-19? *RAD CASA – Medical Sciences.* 2020;544:18–25. <https://doi.org/10.21857/ygjjwrcdv0y>.
32. Zou D.M., Sun W.L. Relationship between Hepatitis C Virus Infection and Iron Overload. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(7):866–871. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.202737>.
33. Kakizaki S., Takagi H., Horiguchi N., Toyoda M., Takayama H., Nagamine T. et al. Iron enhances hepatitis C virus replication in cultured human hepatocytes. *Liver.* 2000;20(2):125–128. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2000.020002125.x>.
34. Foka P., Dimitriadis A., Karamichali E., Kyrtzopoulos E., Giannimaras D., Koskinas J. et al. Alterations in the iron homeostasis network: A driving force for macrophage-mediated hepatitis C virus persistency. *Virulence.* 2016;7:679–690. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1175700>.
35. Fillebeen C., Pantopoulos K. Iron inhibits replication of infectious hepatitis C virus in permissive Huh7.5.1 cells. *J Hepatol.* 2010;53:995–999. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.044>.
36. Di Bisceglie A.M., Axiotis C.A., Hoofnagle J.H., Bacon B.R. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1992;102(6):2108–2113. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90339-z](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90339-z).
37. Hézode C., Cazeneuve C., Coué O., Roudot-Thoraval F., Lonjon I., Bastie A. et al. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C: prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *J Hepatol.* 1999;31(6):979–984. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80308-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80308-0).
38. Nishina S., Hino K., Korenaga M., Vecchi C., Pietrangelo A., Mizukami Y. et al. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology.* 2008;134(1):226–238. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.011>.
39. Miura K., Taura K., Kodama Y., Schnabl B., Brenner D.A. Hepatitis C virus-induced oxidative stress suppresses hepcidin expression through increased histone deacetylase activity. *Hepatology.* 2008;48(5):1420–1429. <https://doi.org/10.1002/hep.22486>.
40. Taher A.T., Saliba A.N. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):265–271. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.265>.
41. Metwally M.A., Zein C.O., Zein N.N. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:286–291. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04049.x>.
42. Шекотова А.П., Булатова И.А. Вклад изменений обмена железа в патогенез хронических диффузных заболеваний печени. *Пермский медицинский журнал.* 2020;37(6):5–12. <https://doi.org/10.17816/pmj3765-12>.
43. Shchekotova A.P., Bulatova I.A. Contribution of iron metabolism changes to the pathogenesis of chronic diffuse liver diseases. *Perm Medical Journal.* 2020;37(6):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj3765-12>.
44. Inomata S., Anan A., Yamauchi E., Yamauchi R., Kunimoto H., Takata K. et al. Changes in the Serum Hepcidin-to-ferritin Ratio with Erythroferrone after Hepatitis C Virus Eradication Using Direct-acting Antiviral Agents. *Intern Med.* 2019;58(20):2915–2922. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2909-19>.
45. Tan T.C., Crawford D.H., Franklin M.E., Jaskowski L.A., Macdonald G.A., Jonsson J.R. et al. The serum hepcidin:ferritin ratio is a potential biomarker for cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(9):1391–1399. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02828.x>.
46. Martinez M.A., Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression. *Hepatol Commun.* 2021;5(7):1138–1150. <https://doi.org/10.1002/hep4.1745>.
47. Беляков Н.А., Боева Е.В., Загдын З.М., Эсауленко Е.В., Лиознов Д.А., Симакина О.Е. и др. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез. *Инфекция и иммунитет.* 2022;12(4):639–650. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>.
48. Belyakov N.A., Boeva E.V., Zagdyn Z.M., Esaulenko E.V., Lioznov D.A., Simakina O.E. Epidemiology and course of infectious diseases against the background of COVID-19 pandemic. 1. HIV infection, chronic hepatitis C and tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(4):639–650. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1958>.
49. Jang T.Y. Suppression of hepatitis C virus replication during COVID-19 infection. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(4):394–395. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12498>.
50. Toma L., Zgura A., Isac T., Simu R., Mercan-Stanciu A., Dodot M., Iliescu E.L. COVID-19 and the thyroid function in patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(3):392–396. <https://doi.org/10.4183/aeb.2022.392>.
51. Mangia A., Cenderello G., Verucchi G., Ciancio A., Fontana A., Piazzolla V. et al. Is positivity for hepatitis C virus antibody predictive of lower risk of death in COVID-19 patients with cirrhosis? *World J Clin Cases.* 2020;8(22):5831–5834. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5831>.
52. Ronderos D., Omar A.M.S., Abbas H., Makker J., Baiomi A., Sun H. et al. Chronic hepatitis C infection in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. *World J Clin Cases.* 2021;9(29):8749–8762. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i29.8749>.

Информация об авторах:

Гоник Максим Игоревич, врач-гастроэнтеролог, Российский научный центр рентгенодиагностики; 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; maxim.gonik@yandex.ru

Бувеева Елена Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1; buveerova_e_l@staff.sechenov.ru

Бувеев Алексей Олегович, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии, Институт профессионального образования Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; bcl72@yandex.ru

Information about the authors:

Maxim I. Gonik, Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia; maxim.gonik@yandex.ru

Elena L. Bueverova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; buveerova_e_l@staff.sechenov.ru

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

Воспроизведенные лекарственные препараты прямого противовирусного действия для терапии гепатита С: особенности исследований биоэквивалентности

Н.Н. Ерёмченко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>, Eremenkonn2014@gmail.com

Н.Е. Уварова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>, uvarova@expmed.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, serebrova@expmed.ru

Е.Ю. Демченкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@expmed.ru

Е.В. Ших², <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

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

Резюме

Введение. В последнее десятилетие подходы к терапии хронического вирусного гепатита С (ВГС) претерпели существенные изменения. Новая стратегия ВОЗ направлена на элиминацию ВГС к 2030 г. путем сокращения числа новых случаев инфицирования и смертности за счет упрощения терапии гепатита С. Разработка лекарственных препаратов для терапии пациентов с хроническим ВГС имеет ряд особенностей, что требует соблюдения специальных рекомендаций по проведению исследований биоэквивалентности.

Цель. Провести анализ руководящих документов и протоколов исследований биоэквивалентности препаратов для терапии ВГС.

Материалы и методы. Был использован информационно-аналитический метод для оценки рекомендаций к проведению исследований биоэквивалентности препаратов для терапии ВГС по данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, Европейского агентства по лекарственным средствам, ВОЗ. Отдельно был проведен анализ разрешенных клинических исследований по данным ГРЛС МЗ РФ.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного исследования было отмечено, что для руководств ВОЗ по проведению биоэквивалентности препаратов для терапии ВГС, общим является выработка единых принципов планирования и проведения исследований. Отдельное внимание уделяется предпочтительному дизайну исследования. Также необходимо анализировать данные о вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого вещества, которые используются для расчета необходимого количества добровольцев для включения в исследование.

Выводы. Находящиеся в разработке препараты прямого противовирусного действия для терапии ВГС, для которых в настоящее время проводятся клинические исследования биоэквивалентности в РФ, охватывают большой перечень МНН. Выход на фармацевтический рынок новых воспроизведенных препаратов позволит улучшить доступ пациентам к эффективному лечению гепатита С. Для качественного проведения исследования биоэквивалентности необходимы всестороннее ознакомление с руководствами по нозологии, критическая оценка и анализ информации, что позволит выбрать соответствующий дизайн исследования и корректно спланировать его проведение.

Ключевые слова: руководство ВОЗ, ингибиторы протеазы вируса гепатита С, дизайн исследования, фармакокинетика, вариабельность, добровольцы

Для цитирования: Ерёмченко Н.Н., Уварова Н.Е., Сереброва С.Ю., Демченкова Е.Ю., Ших Е.В. Воспроизведенные лекарственные препараты прямого противовирусного действия для терапии гепатита С: особенности исследований биоэквивалентности. *Медицинский совет.* 2023;17(8):158–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Generic drugs of direct antiviral action for the treatment of hepatitis C: features of bioequivalence studies

Natalia N. Eremenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>, Eremenkonn2014@gmail.com

Natalia E. Uvarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>, uvarova@expmed.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, serebrova@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@expmed.ru

Evgenia V. Shikh², <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

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

Abstract

Introduction. In the last decade, approaches to the treatment of chronic viral hepatitis C (HCV) have undergone significant changes. The new WHO strategy aims to eliminate HCV by 2030 by reducing the number of new infections and deaths by simplifying hepatitis C therapy. The development of drugs for the treatment of patients with chronic HCV has a number of features, which requires compliance with special recommendations for conducting clinical bioequivalence studies.

Aim. The study was to analyze the guidelines and protocols of bioequivalence studies of drugs for HCV therapy.

Materials and methods. An information and analytical method was used to evaluate recommendations for conducting bioequivalence studies of HCV drugs according to the US Food and Drug Administration, the European Medicines Agency, and WHO. Separately, an analysis of permitted clinical trials was carried out according to the data of the GRLS of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results and discussions. According to the results of the study, it was noted that for the WHO guidelines on the bioequivalence of drugs for HCV therapy, it is common to develop common principles for planning and conducting research. Special attention is paid to the preferred design of the study. It is also necessary to analyze data on the variability of the pharmacokinetic parameters of the substance under study, which are used to calculate the required number of volunteers to be included in the study.

Conclusions. Direct antiviral drugs under development for HCV therapy, for which clinical bioequivalence studies are currently being conducted in the Russian Federation, cover a large list of INN. The entry of new reproduced drugs into the pharmaceutical market will improve patients' access to effective treatment of hepatitis C. In order to conduct a high-quality bioequivalence study, it is necessary to thoroughly familiarize yourself with nosology manuals, critical assessment and analysis of information, which will allow you to choose the appropriate design of the study and correctly plan its conduct.

Keywords: WHO guidelines, hepatitis C virus protease inhibitors, study design, pharmacokinetics, variability, volunteers

For citation: Eremenko N.N., Uvarova N.E., Serebrova S.Yu., Demchenkova E.Yu., Shikh E.V. Generic drugs of direct antiviral action for the treatment of hepatitis C: features of bioequivalence studies. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(8):158–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-143>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во время совместного симпозиума Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейской Ассоциации по изучению печени (EASL) и Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) на Международном конгрессе по заболеваниям печени EASL¹ в 2022 г. было выпущено обновленное руководство ВОЗ по инфекции гепатита С. Данное руководство направлено на упрощение терапии вирусного гепатита С (ВГС) для преодоления барьеров в доступе к тестированию и лечению. По данным на 2019 г., 58 млн человек живут с хронической инфекцией гепатита С, что приводит к ежегодной смерти около 400 000 человек². В 2016 г. ВОЗ поставила цели по ликвидации ВГС как угрозы общественному здравоохранению к 2030 г.³ [1–3]. Несмотря на то что в нескольких странах-лидерах был достигнут значительный прогресс, во многих странах остается серьезный пробел в тестировании и терапии ВГС. В 2019 г. из 58 млн человек с хроническим гепатитом С он был диагностирован только в 21%, и только 13% получали лечение⁴ [4]. Для следования новой глобальной стратегии ВОЗ необходимо сделать лечение более доступным для большего числа нуждающихся⁵.

В соответствии с национальным и международным опытом и протоколами лечения пациентов с ВГС только противовирусная терапия может привести к излечению от данного заболевания, повлиять на качество и продолжительность жизни пациента, на эпидемиологическую значимость пациента с ВГС как источника инфекции [5–16].

В настоящее время зарегистрирован ряд новых лекарственных препаратов (ЛП) прямого противовирусного действия (ПППД) – ингибиторы протеазы вируса гепатита С⁶.

ПППД представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса гепатита С, второй корень названия ПППД указывает на то, какой конкретно белок он ингибирует: «-превир» – NS3/NS4A, «-асвир» – NS5A, «-бувир» – NS5B. Это ЛП с международными непатентованными наименованиями (МНН): софосбувир, даклатавир, нарлапревир, симепревир, асунапревир, препарат, который представляет собой набор таблеток дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир, фиксированные комбинации – grazoprevir + elbasvir, glecaprevir + pibrentasvir, велпатасвир + софосбувир, ледипасвир + софосбувир. Преимуществом данного класса ЛП, в отличие от противовирусной терапии пэгинтерфероном и рибавирином, являются форма приема (таблетки или капсулы), высокая эффективность и хорошая переносимость. Данные препараты применяются для лечения хронического гепатита С только в комбинации: либо с рибавирином, либо с другим препаратом – ингибитором протеазы вируса гепатита С.

Высокая стоимость специфической терапии ВГС ПППД делает ее недоступной для более чем 90% нуждающихся. Регистр пациентов с ВГС на сегодняшний день охватывает не всех пациентов с диагностируемым гепатитом С, высокая стоимость лабораторного обследования и лечения являются серьезными барьерами для оказания качественной медицинской помощи данной категории пациентов.

Согласно экспертным оценкам, цена отсутствия лечения гепатита С в России в 2–3 раза превышает стоимость его элиминации⁷. Несмотря на то что в России зарегистрировано большинство современных ЛП для терапии ВГС, лечение ежегодно получает не более 2–3% пациентов⁸ [17].

Проблема доступности ЛП для лечения ВГС существует давно [17, 18]. Широкий доступ к данной терапии может быть обеспечен выводом на рынок воспроизведенных ЛП. Разработка воспроизведенных ПППД для

¹ <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-who-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-c-infection>.

² <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/awards/>.

³ <https://www.who.int/news/item/24-06-2022-who-publishes-updated-guidance-on-hepatitis-c-infection>.

⁴ <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/awards/>.

⁵ Глобальные стратегии сектора здравоохранения соответственно по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Режим доступа: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti-1-june2022_ru.pdf?sfvrsn=7c074b36_9.

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru>.

⁷ Куликов А.Ю. *Экономить, нельзя, инвестировать! Где поставить запятую*. XI Всероссийский конгресс пациентов, Москва, 27 ноября 2020. Режим доступа: https://congress-vsp.ru/media/g5qcysgl/kulikovayuekonomit-nelzya-investirovat-gdepstavitzapayatyuu_.pdf.

⁸ ИТРС. Анализ закупок препаратов для лечения гепатита С в России в 2020 году. Режим доступа: <https://itpcru.org/wp-content/uploads/2021/07/otchet-monitoring-goszakupok-ls-dlya-vgs-v-rf-2020-god.pdf>.

терапии ВГС является актуальной задачей, решение которой позволит увеличить доступность ЛП в РФ, а также значительно более эффективно лечить ВГС.

Регистрация генериков ПППД для терапии ВГС проводится по результатам исследований биоэквивалентности. При планировании и проведении исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС необходимо учитывать ряд особенностей, которые позволяют корректно оценить и сопоставить фармакокинетическую эквивалентность оригинальному препарату и обеспечить безопасность добровольцев, участвующих в данных исследованиях.

Цель работы – анализ существующих препаратспецифичных руководящих документов и протоколов исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС, одобренных в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе был использован информационно-аналитический метод для оценки имеющихся рекомендаций к проведению исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС по данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США FDA (Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Поиск выполнялся по запросам на официальных сайтах вышеуказанных регуляторных органов: FDA – <https://www.fda.gov>; EMA – <https://www.ema.europa.eu/en>; ВОЗ – <https://www.who.int>. Критерии поиска: «гепатит С», «биоэквивалентность», «софосбувир», «ледипасвир», «велпатасвир», «даклатасвир», «глекапревир + пибрентасвир», «гразопревир + элбасвир», «дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир».

Для оценки ряда исследований биоэквивалентности был проведен поиск разрешенных клинических исследований в базе данных ГРЛС МЗ РФ по тем же ключевым словам, что перечислены выше. Отдельно обращалось внимание на дополнительную оценку параметров безопасности добровольцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности ПППД для терапии ВГС

1. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности софосбувира. В мае 2021 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП софосбувира⁹. В декабре 2022 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП софосбувира¹⁰.

2. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации ледипасвира + софосбувира. В 2015 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП софосбувира + ледипасвира¹¹.

⁹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_204671.pdf.

¹⁰ Notes on the Design of Bioequivalence Study: Sofosbuvir, Guidance Document December 2022. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Sofosbuvir_December2022.pdf.

¹¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ledipasvir;%20Sofosbuvir_draft_Oral%20tab_RLD%20205834_RC09-15.pdf

В мае 2021 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН ледипасвир + софосбувир¹².

3. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации велпатасвира + софосбувира. В 2017 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН велпатасвир + софосбувир. В мае 2021 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН велпатасвир + софосбувир¹³.

4. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности даклатасвира. В мае 2021 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН даклатасвир¹⁴. В 2018 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН даклатасвир¹⁵.

5. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации глекапревира + пибрентасвира. В 2018 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН глекапревир/пибрентасвир¹⁶. В январе 2023 г. ВОЗ выпустила руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН глекапревир/пибрентасвир для лекарственных форм с немедленным высвобождением¹⁷.

6. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации гразопревир + элбасвир. В 2016 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП с МНН гразопревир + элбасвир¹⁸.

7. Рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности комбинации дасабувира, омбитасвира + паритапревира + ритонавира. В 2017 г. FDA опубликовало руководство по исследованиям биоэквивалентности ЛП дасабувира, омбитасвира + паритапревира + ритонавира¹⁹.

Для всех руководств, опубликованных ВОЗ, по проведению биоэквивалентности общим является выработка единых принципов планирования и проведения исследований биоэквивалентности. В ряде случаев допускаются отклонения от вышеперечисленных руководств, если они обоснованы надежными научными данными. В данных руководствах отражены особенности фармакокинетики изучаемых препаратов, а именно ожидаемая скорость и степень всасывания при пероральном приеме; время достижения максимальной концентрации; зависимость всасывания от приема пищи; наличие или отсутствие линейной зависимости параметров фармакокинетики

¹² Notes on the Design of Bioequivalence Study: Sofosbuvir/Ledipasvir, 2021. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/138_BE_sofosbuvir-ledipasvir_May2021.pdf.

¹³ Notes on the design of bioequivalence study: Sofosbuvir/Velpatasvir. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_sofos-velpa_May2021.pdf.

¹⁴ Notes on the Design of Bioequivalence Study: Daclatasvir, Guidance Document 14 May 2021. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/134_BE_daclatasvir_May2021_0.pdf.

¹⁵ Draft Guidance on Daclatasvir Dihydrochloride. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Daclatasvir%20dihydrochloride_oral%20tablet_NDA%20206843_RV11-17.pdf.

¹⁶ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Glecaprevir;%20Pibrentasvir%20Oral%20Tablet%20NDA%20209394%20RC%202009-2018.pdf.

¹⁷ Notes on the Design of Bioequivalence Study: Glecaprevir/Pibrentasvir, Guidance Document 23 January 2023. Available at: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Glecaprevir_Pibrentasvir_January2023.pdf.

¹⁸ Draft Guidance on Elbasvir; Grazoprevir. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Elbasvir;%20Grazoprevir_%20Oral%20Tablet_%20RLD%20208261_%20RC09-16.pdf.

¹⁹ Draft Guidance on Ombitasvir; Paritaprevir; Ritonavir; and Dasabuvir Sodium. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Ombitasvir_paritaprevir_ritonavir_dasabuvir_oral%20tablet_206619_RC09-15.pdf.

от применяемой дозы; значение периода полувыведения. Знания данных параметров помогут корректно спланировать время и количество точек забора крови. Отдельное внимание уделяется выбору предпочтительного дизайна исследования (простой перекрестный или повторный, репликативный) и обобщенным данным о вариабельности фармакокинетических параметров. Данный показатель используется для расчета необходимого количества добровольцев для включения в исследование. Согласно всем вышеперечисленным руководствам, для исследований биоэквивалентности ПППД следует привлекать здоровых взрослых испытуемых. Нет необходимости включать пациентов в исследование биоэквивалентности.

Оценка параметров безопасности добровольцев подробно не рассматривается в вышеперечисленных руководствах, однако существуют нормативно-правовые акты, в том числе ICH Good Clinical Practice (ICH GCP), общие руководства официальных регуляторов EMA и FDA,

Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Решение от 3 ноября 2016 г. № 79, в которых освещены общие принципы проведения клинических исследований, в том числе оценка безопасности. Согласно Руководству FDA²⁰, в исследованиях биоэквивалентности препаратов, содержащих софосбувир, дополнительно в критерии не включения необходимо вносить: подтвержденный положительный результат на предшествующую инфекцию вируса гепатита В (ВГВ), измерение HBSAg и Anti-HBcor IgM.

Одобрённые клинические исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для терапии гепатита С, согласно portalу ГРЛС МЗ РФ²¹ по данным на март 2023 представлены в табл. 1.

²⁰ Draft Guidance on Sofosbuvir May 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_204671.pdf.

²¹ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

● **Таблица 1.** Одобрённые клинические исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов прямого противовирусного действия для терапии гепатита С, согласно portalу ГРЛС МЗ РФ по данным на март 2023 г.*

● **Table 1.** Approved clinical trials of bioequivalence of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C, according to the national register of authorised medicines (GRLS) of the Ministry of Health of the Russian Federation, as of March 2023

Год	Международное непатентованное наименование	Дизайн исследования биоэквивалентности	Количество добровольцев	Прием пищи	Страна, разработка
2017	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	37	Натощак	Россия
2017	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	60	После еды	Россия
2018	Софосбувир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	54	После еды	Россия
2020	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Трехпериодное с репликативным дизайном	40	После еды	Марокко
2020	Софосбувир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	54	После еды	Россия
2022	Софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	40	После еды	Россия
2020	Софосбувир + даклатавир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	50	Натощак	Марокко
2023	Ледипасвир + софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	32	Натощак	Россия
2023	Велпатасвир + софосбувир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	66	Натощак	Россия
2018	Даклатасвир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	26	Натощак	Россия
2020	Даклатасвир	Открытое рандомизированное простое перекрестное двухпериодное	26	Натощак	Россия
2022	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	88	После еды	Россия
2023	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	40	После еды	Россия
2023	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	32	После еды	Россия
2023	Глеапавир + пибрентасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Двухпериодное с адаптивным дизайном	56	После еды	Россия
2023	Гразопревир + элбасвир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	28	Натощак	Россия
2023	Дасабувир, омбитасвир + паритапревир+ ритонавир	Открытое рандомизированное перекрестное. Четырехпериодное с репликативным дизайном	54	После еды	Россия

* <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Как видно в *табл. 1*, в настоящее время в РФ проводятся клинические исследования биоэквивалентности большинства ПППД для терапии ВГС.

Дизайн исследования. Согласно данным *табл. 1* чаще всего разработчиками выбирался дизайн исследования либо четырехпериодный репликативный, либо адаптивный. Выбор дизайна исследования биоэквивалентности основан на фармакокинетических свойствах изучаемых препаратов. Репликативный, или повторный, дизайн используется для веществ с высоковариабельными фармакокинетическими параметрами (вариабельность превышает 30%). Наличие высокой вариабельности подтверждается ссылками на релевантные литературные источники и/или результаты проведенных исследований биоэквивалентности, доказывающих, что ЛП может обладать высокой вариабельностью по скорости и (или) степени абсорбции. Согласно данным портала ГРЛС МЗ РФ (по данным на март 2023 г.), разработчики выбирали репликативный дизайн для изучения ЛП с МНН софосбувир, ледипасвир + софосбувир, велпатасвир + софосбувир, grazoprevir + элбасвир, дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир. Адаптивный или двухэтапный дизайн в исследованиях биоэквивалентности выбирается в случае отсутствия данных по вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого МНН в изучаемой лекарственной форме. Согласно данным портала ГРЛС МЗ РФ (по данным на март 2023 г.), проводится несколько исследований биоэквивалентности ЛП глекапревир + пибрентасвир с использованием адаптивного дизайна.

Выбор препарата сравнения. Согласно требованиям правил проведения исследования биоэквивалентности

в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС)²², в качестве препарата сравнения должен быть выбран оригинальный ЛП, зарегистрированный в ЕАЭС или в государстве, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в ЕАЭС.

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы оригинальные ЛП многих ПППД для терапии хронического гепатита С, которые и были выбраны в качестве препаратов сравнения в анализируемых исследованиях. Информация о зарегистрированных в РФ оригинальных ПППД для терапии гепатита С и их воспроизведенных ЛП, информация по показаниям к применению и возможность применения у детей, представлена в *табл. 2–6*. Информация о ЛП, которые находятся в разработке и/или на этапе проведения клинических исследований, размещена в *табл. 1*.

Ряд ПППД на сегодняшний день не имеют воспроизведенных препаратов. Их разработка и выход на фармацевтический рынок весьма актуальны. Так, на сегодняшний день в РФ зарегистрирован только оригинальный препарат глекапревир + пибрентасвир – Мавирет®, в 2 лекарственных формах – гранулы, покрытые оболочкой, и таблетки, покрытые пленочной оболочкой (*табл. 4*); только оригинальный препарат grazoprevir + элбасвир – Зепатир®, в лекарственной форме – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 + 50 мг (*табл. 5*); только оригинальный препарат дасабувира, омбитасвира + паритапревира + ритонавира, Викира Пак® в лекарственной форме таблеток (*табл. 6*).

²² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85.

● **Таблица 2.** Лекарственные препараты с МНН *софосбувир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*
● **Table 2.** Drugs containing INN *Sofosbuvir* authorised in the Russian Federation according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Совальди®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	«Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед», Великобритания	Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых и детей с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
Воспроизведенные препараты:				
Софосбувир-ТЛ	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	АО «Р-Фарм», Россия	Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых и детей с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
Софбувир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг	АО «Фармасинтез», Россия	Лечение хронического гепатита С в комбинации с другими лекарственными препаратами у взрослых и детей с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
В составе оригинальных комбинированных препаратов:				
Гарвони®, ледипасвир + софосбувир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг + 400 мг	«Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед», Великобритания	Лечение хронического гепатита С у взрослых и подростков с 12 до 18 лет	Возможно применение с 12 лет
Эпклюза®, велпатасвир + софосбувир	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 400 мг	«Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед», Великобритания	Лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет и старше или с массой тела менее 30 кг с инфекцией ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6	Возможно применение с 12 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rlsminzdrav.ru>.

Популяция добровольцев. Согласно ряду нормативных документов, исследования биоэквивалентности проводятся с участием здоровых добровольцев, если параметры безопасности изучаемого препарата допускают это. В анализируемых протоколах (табл. 1) в качестве выбора исследуемой популяции для ПППД были выбраны здоровые добровольцы, что полностью согласуется

с руководствами по проведению биоэквивалентности данных препаратов.

Обоснование размера выборки. Залогом качественно проведенного клинического исследования является достаточное количество добровольцев, включенных в исследование. В планируемое исследование должны быть включены добровольцы в количестве, достаточном для

● **Таблица 3.** Лекарственные препараты с МНН *даклатасвир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 3.** Drugs containing INN *Daclatasvir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Даклинза®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг	«Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.»	Лечение хронического гепатита С у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами	Возможно применение с 18 лет
Воспроизведенные препараты:				
Даклавизар	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг	АО «Фармстандарт»	Лечение хронического гепатита С у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами	Возможно применение с 18 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 4.** Лекарственный препарат с МНН (группировочное наименование) *глекапревир + пибрентасвир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 4.** Drugs containing INN (generic name) *Glecaprevir + Pibrentasvir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Мавирет®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 400 мг	ООО «ЭббВи»	Лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет или у детей до 12 лет с массой тела от 45 кг	Возможно применение с 12 лет
	Гранулы, покрытые пленочной оболочкой (ДЛЯ ДЕТЕЙ), 50 мг + 20 мг		Лечение хронического гепатита С у детей с 3 до 12 лет с массой тела от 12 до 45 кг	Возможно применение с 3 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 5.** Лекарственный препарат с МНН (группировочным наименованием) *гразопревир + элбасвир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 5.** Drugs containing INN (generic name) *Grazoprevir + Elbasvir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Зепатир®	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 + 50 мг	ООО «МСД Фармасьюткалс», Россия	Лечение хронического гепатита С генотипов 1, 3 или 4 у взрослых пациентов	Возможно применение с 18 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 6.** Лекарственный препарат с МНН (группировочным наименованием) *дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир*, зарегистрированные в РФ, по данным ГРЛС на март 2023 г.*

● **Table 6.** Drugs containing INN (generic name) *Dasabuvir, Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir* authorised in the Russian Federation, according to the GRLS data, as of March 2023

Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель	Показания к применению	Применение у детей
Оригинальный препарат:				
Викейра Пак	Набор таблеток, содержащий: дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг; омбитасвир, 12,5 мг + паритапревир, 75 мг + ритонавир, 50 мг – таблетки, покрытые пленочной оболочкой	ООО «ЭббВи»	Лечение хронического гепатита С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него	Возможно применение с 18 лет

* Информация взята с действующих ИМП соответствующих ЛП, размещенных на официальном портале МЗ РФ ГРЛС. Всю полную обновленную информацию необходимо сверять с утвержденной ИМП, размещенной на официальном портале Государственного реестра лекарственных средств МЗ РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

обеспечения статистической мощности результатов исследования. Мощность статистического теста, применяемого для проверки гипотезы о биоэквивалентности, должна быть на уровне не менее 80%. Группа субъектов для проведения исследования биоэквивалентности должна быть подобрана таким образом, чтобы можно было обнаружить клинически значимые различия между ЛП, обусловленные различиями в их производстве и (или) качестве. Некорректный расчет может привести к существенному увеличению размера выборки и в результате воздействию препарата подвергнется большее количество здоровых добровольцев, чем необходимо в соответствии с принятыми методологическими подходами по оценке биоэквивалентности.

В литературных источниках опубликованы значения о внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров большинства ПППД. Результаты были получены в клинических исследованиях биоэквивалентности различных дизайнов, а также в исследованиях оригинальных ЛП при их разработке. Данные значения о внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров представлены в *табл. 7*.

Согласно информации о количестве добровольцев в *табл. 1*, в исследовании биоэквивалентности ПППД

были включены добровольцы в различном количестве от 26 до 88 человек.

Прием пищи. Согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности ЕАЭС²³, если в общей характеристике референтного ЛП его рекомендуется применять натощак или независимо от приема пищи, то исследование биоэквивалентности проводят натощак. Если согласно общей характеристике референтного ЛП его следует применять исключительно после еды, то исследование биоэквивалентности проводят после приема пищи. Так, в изученных протоколах натощак препараты принимались в 62 исследованиях, после еды – в 24, что соответствовало информации общей характеристики выбранных референтных ЛП.

Забор крови для определения концентрации. Схема отбора проб определяется формой кривой «концентрация – время». Выбор моментов времени отбора проб должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой – не менее 3 – для фазы первоначального возрастания

²³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85.

● **Таблица 7.** Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) препаратов прямого противовирусного действия

● **Table 7.** Value of the intra-individual coefficient of variation [CV (intra)] of direct-acting antivirals

МНН / группировочное наименование	Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности CV _{intra} , %		Источники
	C _{max}	AUC _{0-t}	
Софосбувир	54%	10%	Руководство ВОЗ ^a Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Sofosbuvir</i> , Guidance Document 16 December 2022
Софосбувир + даклатасвир	Софосбувир 54%, даклатасвир 17–20%	Софосбувир 10%, даклатасвир –	Руководство ВОЗ ^b Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Daclatasvir/Sofosbuvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Ледипасвир + софосбувир	Софосбувир 54%, ледипасвир 45%	Софосбувир 10%, ледипасвир –	Руководство ВОЗ ^c Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Ledipasvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Велпатасвир + софосбувир	Софосбувир 54%, велпатасвир 44–70%	Софосбувир 10%, велпатасвир – 44–70%	Руководство ВОЗ ^d Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Velpatasvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Даклатасвир	17–20%		Руководство ВОЗ ^e Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Daclatasvir/Sofosbuvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Глекапревир + пибрентасвир	40–54%	40–54%	Руководство ВОЗ ^f Notes on the Design of Bioequivalence Study: <i>Glecaprevir/Pibrentasvir</i> , Guidance Document 23 January 2023
Гразопревир + элбасвир	Указаны различные значения у здоровых добровольцев и пациентов, в зависимости от дизайна исследования и приема пищи		Есть данные из данных оригинального препарата – Product Assessment Report ^g
Дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир	Указаны различные значения у здоровых добровольцев и пациентов, в зависимости от дизайна исследования и приема пищи		Есть данные из данных оригинального препарата – Product Assessment Report ^h

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация, AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», «–» – данные не указаны.

^a https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Sofosbuvir_December2022.pdf;

^b https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Daclatasvir_Sofosbuvir_January2023.pdf;

^c https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Ledipasvir_January2023.pdf;

^d https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Velpatasvir_January2023.pdf;

^e https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Daclatasvir_Sofosbuvir_January2023.pdf;

^f https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_Glecaprevir_Pibrentasvir_January2023.pdf;

^g https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/maviret-epar-public-assessment-report_en.pdf;

^h https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_en.pdf.

концентрации и не менее 5 – для фазы ее снижения. Кроме того, забор крови должен быть интенсивным вблизи предполагаемого времени достижения максимальной концентрации. Для характеристики фармакокинетики препаратов с немедленным высвобождением нет необходимости брать образцы крови по истечении 72 часов.

Биоаналитический метод. Для определения концентрации лекарственных веществ в плазме крови должен быть выбран биоаналитический метод, обеспечивающий возможность получения достоверных данных о концентрации лекарственного вещества, в том числе чувствительным для определения концентраций, составляющих 5% от C_{max} в большинстве профилей каждого препарата.

Статистический анализ. Данные по изучаемым препаратам должны соответствовать следующим стандартам биоэквивалентности:

■ При изучении ЛП с использованием простого перекрестного дизайна исследования с однократным приемом каждого из препаратов – 90% доверительный интервал для отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого препарата и препарата сравнения должен находиться в пределах 80,00–125,00%.

■ При изучении ЛП с использованием репликативно-го (повторного) дизайна исследования с повторным приемом препаратов, при подтверждении высокой вариабельности препарата сравнения (по значениям C_{max} $CV_{intra} > 30\%$), заявитель может расширить 90% доверительный интервал до максимальных значений 69,84–143,19%, однако отношения геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого препарата и препарата сравнения должны находиться в пределах 80,00–125,00%.

■ При изучении ЛП с использованием адаптивно-го (двухэтапного) дизайна исследования с однократным приемом каждого из препаратов, в зависимости от полученных результатов значения мощности, возможно использовать 90% или 94,12% доверительный интервал отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого препарата и препарата сравнения, который должен находиться в пределах 80,00–125,00%.

Расчетные значения отношений геометрических средних значений C_{max} и AUC_{0-t} исследуемых препаратов и препаратов сравнения, а также значения доверительных интервалов в проводимых исследованиях биоэквивалентности ПППД будут доступны после завершения исследований. Главное значение для оценки биоэквивалентности имеет минимизация риска ложноположительного признания биоэквивалентности. Статистический анализ исследования биоэквивалентности должен подтвердить маловероятность клинически значимого различия между биодоступностью исследуемого и референтного ЛП. При выполнении стандартов биоэквивалентности, когда доверительный интервал находится в принятых границах признания биоэквивалентности, исследуемый ЛП признается биоэквивалентным референтному ЛП.

Оценка параметров безопасности добровольцев. Исследования сравнительной фармакокинетики относятся к нетерапевтическим клиническим исследованиям, поэтому не имеют непосредственной пользы для

здоровья субъектов. Добровольцы, принимающие участие в исследованиях, получают денежную компенсацию за причиненные неудобства и достоверную информацию о состоянии своего здоровья (в рамках проведенных обследований).

Описание источников риска и дискомфорта, связанных с ЛП. Критерии включения/невключения выбираются так, чтобы снизить риски развития нежелательных явлений для добровольцев. Соответствие субъектов условиям отбора необходимо подтверждать лабораторными исследованиями, анамнезом и медицинским осмотром. В зависимости от профиля безопасности ЛП до, во время и по окончании исследования необходимо проводить специальные исследования и принять соответствующие меры предосторожности. Пол субъектов не имеет значения, однако необходимо учитывать риск для женщин детородного возраста. Субъекты, по возможности, должны быть некурящими; алкоголизм и наркомания (в том числе в анамнезе) являются критериями для их не включения в исследование. В некоторых случаях из соображений безопасности или в силу фармакокинетических особенностей необходимо предусмотреть фенотипирование и (или) генотипирование субъектов.

Описание прочих источников риска и дискомфорта, не связанных с ЛП. Пункция вен и/или катетеризация вен для осуществления забора крови может быть болезненной и в редких случаях приводит к тромбозам или тромбозам и/или повреждению периферических нервов. Дискомфорт может быть вызван процедурами исследования, такими как электрокардиография, физикальный осмотр, измерение массы тела и роста, измерение показателей жизненно важных функций организма (АД, пульс, ЧДД, температура тела), проведение теста на запрещенные препараты и наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе, забор образцов (крови, мочи) и т.п. Изменение привычного образа жизни (включая прием пищи, употребление жидкостей, физические нагрузки, организацию распорядка дня, обязательное использование барьерных методов контрацепции) до, во время и после исследования, а также пребывание в стационаре, могут вызывать дополнительные неудобства для субъектов. Как правило, отсутствует какой-либо риск, связанный с процедурами исследования, которые требуются по условиям исследования, для здоровых субъектов, за исключением маловероятного, но возможного риска инфицирования во время забора крови для исследования. Этот риск должен быть исключен квалифицированным выполнением процедуры с соблюдением правил асептики и антисептики, а также профессионализмом сотрудников медицинского центра, принимающих участие в исследовании.

Существует вероятность заражения COVID-19 (новая коронавирусная инфекция) при посещении исследовательского центра или в условиях стационара при прохождении процедур исследования. В связи с этим необходимо применять следующие меры, направленные на организацию условий, не допускающих дальнейшего распространения COVID-19 и для минимизации рисков для участников исследования:

- для уменьшения числа социальных контактов участников исследования, а также для надежного соблюдения мер профилактики распространения инфекции необходимо предусмотреть возможность разделения каждой исследуемой группы на подгруппы в рамках госпитализаций, что позволит сократить количество субъектов, присутствующих в исследовательском центре одновременно;
- использование альтернативных методов по оценке безопасности исследуемых препаратов (телефонный контакт в конце исследования вместо заключительного визита безопасности) так же позволит уменьшить число очных контактов между участниками исследования и снизит нагрузку на исследовательский центр;
- часть мониторинговых визитов может быть проведена в рамках удаленного мониторинга.

Помимо описанных выше аспектов, клинические исследования должны проводиться с использованием мер, направленных на обеспечение максимально возможной личной защиты как субъектов исследования, так и персонала, участвующего в исследовании. Эти меры должны включать в себя контроль соблюдения социального дистанцирования и использования средств индивидуальной защиты, проведение дополнительной беседы с субъектами исследования о мерах профилактики во время пандемии.

Выводы

На сегодняшний день разработка ПППД является актуальной и необходимой. Для регистрации воспроизведенных препаратов в странах ЕАЭС необходимо проведение исследования биоэквивалентности согласно нормативным требованиям и руководствам²⁴. Для качественного

проведения исследования биоэквивалентности необходимо корректно спланировать его проведение и выбрать соответствующий дизайн исследования. Для выбора дизайна исследования необходимы всестороннее ознакомление с литературой по имеющейся проблематике и нозологии, ее критическая оценка и анализ. Неправильное планирование исследований биоэквивалентности ведет к снижению эффективности лекарственной терапии и здоровья населения, падению доверия к воспроизведенным препаратам и повышению затрат на лекарственную терапию. Разработке руководств по поведению клинических исследований биоэквивалентности уделяется много внимания среди ряда официальных регуляторов. За 2 последних года ВОЗ разработала и опубликовала перечень руководств по проведению биоэквивалентности ПППД для терапии хронического гепатита С. Следуя информации из них, возможно грамотно спланировать исследования для качественного его проведения. Находящиеся в разработке ПППД, для которых в настоящее время проводятся клинические исследования биоэквивалентности в РФ, охватывают большой перечень ПППД, а именно софосбувир, ледипасвир, велпатасвир, даклатавир, глекапревир / пибрентасвир, grazoprevir + elbasvir, dasabuvir, ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, часть из которых внесена в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛПЗ²⁵. Выход на фармацевтический рынок воспроизведенных препаратов перечисленных МНН позволит улучшить доступ пациентам к эффективному лечению гепатита С.

Поступила / Received 29.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023
Принята в печать / Accepted 14.04.2023

²⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»; решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

²⁵ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 24.12.2022) Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечня лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/.

Список литературы / References

- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325–336. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6).
- Negro F., Weis N., Lazarus J. Программное заявление Европейской Ассоциации по изучению болезней печени (EASL) о ликвидации гепатита С. Режим доступа: https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL_Policy_Statement_on_Hepatitis_C_Elimination_June2019_RU.pdf.
- Cooke G.S., Andrieux-Meyer I., Applegate T.L., Atun R., Burry J.R., Cheinquer H. et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(2):135–184. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30270-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30270-X).
- Tang W., Tao Y., Fajardo E., Reipold E.I., Chou R., Tucker J.D., Easterbrook P. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care HCV Viral Load Assays for HCV Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1255. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051255>.
- Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Богомолов П.О., Волчкова Е.В., Дмитриев А.С., Жаркова М.С. и др. Хронический вирусный гепатит С (2021). Клинические рекомендации. Режим доступа: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvgv-u-vzroslykh_14028/. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Bogomolov P.O., Volchkova E.V., Dmitriev A.S., Zharkova M.S. et al. *Chronic hepatitis C infection (2021). Clinical guidelines.* (In Russ.) Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-virusnyj-gepatit-s-khvgv-u-vzroslykh_14028/.
- EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- Salari N., Kazemnia M., Hemati N., Ammari-Allahyari M., Mohammadi M., Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2022;46:102255. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102255>.
- Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10179):1453–1464. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1).
- An J., Park D.A., Ko M.J., Ahn S.B., Yoo J.J., Jun D.W., Yim S.Y. Direct-Acting Antivirals for HCV Treatment in Decompensated Liver Cirrhosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2022;12(9):1517. <https://doi.org/10.3390/jpm12091517>.
- Majumdar A., Kitson M.T., Roberts S.K. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment pharmacol Ther.* 2016;43(12):1276–1292. <https://doi.org/10.1111/apt.13633>.
- Юшук Н.Д., Климова Е.А. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;2(2):86–95. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00039>.
- Yushchuk N.D., Klimova E.A. Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern possibilities and the immediate prospects. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2017;2(2):86–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00039>.
- Martinello M., Orkin C., Cooke G., Bhagani S., Gane E., Kulasegaram R. et al. Short-Duration Pan-Genotypic Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir for 6 Weeks Among People With Recent Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology.* 2020;72(1):7–18. <https://doi.org/10.1002/hep.31003>.
- Chappell C.A., Krans E.E., Bunge K., Macio I., Bogen D., Scarsi K.K. et al. A Phase 1 study of ledipasvir/sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle (Washington), March 4–7, 2019. Available at: https://natap.org/2019/CROI/croi_69.htm.

14. Da B.L., Lourdasamy V., Kushner T., Dieterich D., Saberi B. Efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in direct-acting antiviral experienced patients with hepatitis C virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(6):859–861. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001786>.
15. El-Serag H.B., Christie I.C., Puenpatom A., Castillo D., Kanwal F., Kramer J.R. The effects of sustained virological response to direct-acting anti-viral therapy on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1442–1447. <https://doi.org/10.1111/apt.15240>.
16. Hajarizadeh B., Cunningham E.B., Reid H., Law M., Dore G.J., Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):754–767. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30304-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30304-2).
17. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Сиукаева Д.Д., Цитлионек Е.А., Лисаченко В.О., Гринюк А.С. Многовекторный анализ рынка лекарственных средств, применяемых для терапии гепатита С. *Формулы Фармации*. 2020;2(4):8–17. <https://doi.org/10.17816/phf49892>.
18. Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения. *Вич-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(2):77–83. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-2-77-83>.
Zhdanov K.V., Kozlov K.V. Clinical benefits and cost-effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C under governmental funding of health care. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(2):77–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-2-77-83>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова, Е.В. Ших

Написание текста – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова

Сбор и обработка материала – Е.Ю. Демченкова, С.Ю. Сереброва

Обзор литературы – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова

Анализ материала – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова, Е.Ю. Демченкова, С.Ю. Сереброва

Редактирование – Н.Н. Еременко, Н.Е. Уварова, Е.Ю. Демченкова, С.Ю. Сереброва

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Ших

Contribution of authors:

Study concept and design – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova, Evgenia V. Shikh

Text development – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova

Collection and processing of material – Elena Yu. Demchenkova, Svetlana Yu. Serebrova

Literature review – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova

Material analysis – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova, Elena Yu. Demchenkova, Svetlana Yu. Serebrova

Editing – Natalia N. Eremenko, Natalia E. Uvarova, Elena Yu. Demchenkova, Svetlana Yu. Serebrova

Approval of the final version of the article – Evgenia V. Shikh

Информация об авторах:

Ерёменко Наталья Николаевна, к.м.н., доцент, Главный эксперт Управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Eremenkonn2014@gmail.com

Уварова Наталья Евгеньевна, главный эксперт Управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; Uvarova@expmed.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; serebrova@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик Научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; demchenkova@expmed.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Information about the authors:

Natalia N. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Expert of the Administration No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Centre for Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Eremenkonn2014@gmail.com

Natalia E. Uvarova, Chief Expert of the Administration No. 1 on the Effectiveness and Safety of Medicines, Centre for Medicinal Products Evaluation and Control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Uvarova@expmed.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; serebrova@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; demchenkova@expmed.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Director of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Синдром раздраженного кишечника: трансформация взглядов

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

Главным симптомом синдрома раздраженного кишечника (СРК), рецидивирующего функционального расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является абдоминальная боль, ассоциированная с актом дефекации, с изменением частоты и формы стула. До недавнего времени это была единственная нозологическая форма, которая входила в международную классификацию X пересмотра. В классификацию XI пересмотра войдут еще 53 функциональных расстройства, которые получают статус нозологий. Выделяют четыре основных варианта СРК – с запором, с диареей, смешанный и неклассифицируемый. Само представление о СРК было динамичным. Последние рекомендации Рим IV 2016 г. в качестве одного из патогенетических механизмов предложили ввести механизм несостоятельности межэпителиальных контактов, который позволяет формировать внутрислизистое малое воспаление. Оно может иметь отношение к хронизации процесса и требует использования в лечении препаратов с противовоспалительными свойствами и средств, восстанавливающих межэпителиальные контакты, что увеличивает процент больных с положительным эффектом лечения. В сообщении приводятся данные о фармакотерапии препаратов, имеющих комбинированный (сочетанный) эффект действия, в частности о Метеоспазмиле®, который по конечному эффекту действия превосходит препараты с антиспазмическим или восстанавливающим нарушенную моторику действием. Автор настоящего сообщения приглашает к дискуссии о целесообразности введения нового варианта СРК, который может иметь хроническую форму течения, и средств с противовоспалительными свойствами в комплекс лечения (при недостаточном эффекте препаратов, влияющих на моторные расстройства).

Ключевые слова: функциональные расстройства, классификация, Рим IV, межэпителиальные контакты, диагностика, лечение

Для цитирования: Минушкин О.Н. Синдром раздраженного кишечника: трансформация взглядов. *Медицинский совет.* 2023;17(8):168–173. <https://doi.org/10.21518/ms2022-054>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в процессе написания статьи.

Irritable bowel syndrome: shifts in point of view

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

The main symptom of irritable bowel syndrome (IBS), a recurrent functional GI disorder, is abdominal pain associated with defecation, a change in the frequency of bowel movements and a change in the consistency of stool. Until recently, it was the only specific disease that was included in the international classification of the 10th revision. Another 53 functional disorders will be included in the classification of the 11th revision and receive the status of ICD diseases. There are four main variants of IBS: IBS with constipation, IBS with diarrhea, IBS with mixed bowel habit and IBS unclassified. The very concept of IBS was fast-changing. The latest Rome IV (2016) guidelines suggested a mechanism of intraepithelial contact disruption as one of the pathogenetic mechanisms, which activates a minor intramucosal inflammation. It could be relevant to the chronicity of the process and require the use of anti-inflammatory drugs and agents in the treatment that restore intraepithelial contacts, which increases the percentage of patients with a positive treatment effect. The report provides data on the pharmacotherapy of drugs that have a combination (concomitant) effect of action, for example, Meteospasmyl®, which is superior to drugs with antispasmodic action or action that restores impaired motility in terms of the final effect of the action. The author of this report invites to participate in the discussion about the feasibility of introducing a new IBS variant, which may have a chronic course, and the inclusion of anti-inflammatory drugs in the combination treatment (if drugs that affect motor disorders have insufficient effect).

Keywords: functional disorders, classification, Rome IV, intraepithelial contacts, diagnosis, treatment

For citation: Minushkin O.N. Irritable bowel syndrome: shifts in point of view. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):168–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-054>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – самостоятельная нозологическая патология, сформированная функциональными расстройствами кишечника, обязательным компонентом которых является боль в животе, связанная с дефекацией, изменением частоты и формы стула. Симптоматический комплекс СРК может включать некоторые из предлагаемых патогенетических механизмов: моторно-секреторные расстройства, висцеральную гиперчувствительность, изменение бактериальной флоры, повышение кишечной проницаемости (следствием которого является «малое» воспаление) и кишечно-мозговую дисфункцию. В каждый конкретный период рассмотрения СРК может формироваться разными симптомами и иметь разную степень выраженности (Рим IV, 2016 г.).

Впервые СРК под названием «слизистая колика» был описан в 1892 г. W. Osler, который отметил частое развитие синдрома у больных с истерией и депрессией. Термин «раздраженный кишечник» появился в литературе в 30-е гг. прошедшего столетия, а установившееся определение СРК появилось в 80-е гг. В Риме на совещании Международной группы по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) был утвержден термин, дано определение и предложены критерии диагностики (1988 г.). Римские критерии II 1999 г., III 2006 г. и IV 2016 г. дополняли, расширяли представления, усовершенствовали критерии диагностики и лечебные подходы [1]. Согласно рекомендациям Рим IV, дано определение и предложена классификация СРК по преобладающей форме стула¹:

- СРК с запором (IBS-C) – твердый стул > 25% и жидкий стул < 25%.
- СРК с диареей (IBS-D) – жидкий стул > 25% и твердый стул < 25%.
- Смешанный СРК (IBS-M) – твердый стул > 25% и жидкий стул > 25% дефекаций.
- Не классифицируемый СРК (IBS-U) – патологическая консистенция стула, соответствующая критериям IBS-C, D или M.

Комментарий. Так как у больных бывают довольно длительные промежутки стула нормальной консистенции, большинство могут попасть в подтип неклассифицируемого СРК. В связи с этим принято решение подсчитывать процент дней только с патологически измененным стулом: твердый, жидкий.

Эпидемиология СРК:

- Распространенность СРК около 20% (9–48%); 11,2% (9,8–12,8%).
- Средний возраст больных СРК 24–41 год.
- 1/3 всех пациентов с СРК наблюдается у врачей общей практики.
- 1% пациентов с СРК направляются к специалисту [2].

Из этих данных следует, что даже изучение эпидемиологии представляет значительные сложности, которые большинство исследователей связывают с отсутствием

специфического универсального биологического маркера, который бы помог приблизиться не только к диагностике, но и к единому пониманию данных эпидемиологии [3].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время в качестве базовой концепции развития функциональных заболеваний и синдрома раздраженного кишечника в частности, рассматривается биопсихосоциальная модель, в рамках которой в разные отрезки времени в ее реализации главную роль играют разные факторы, формирующие патогенез СРК. К основным факторам патогенеза СРК относят:

- Расстройство взаимодействия оси «головной мозг – кишечник».
- Висцеральную гиперчувствительность.
- Изменение моторной функции кишечника (кишечно-глотант).
- Повышение кишечной проницаемости.
- Нарушение кишечного микробиома.
- Активацию иммунной системы стенки кишечника.
- Развитие «малого» воспаления [4, 5].

Приведенные данные относятся к последней концепции Рим IV. В динамике это было представлено следующим образом: рекомендации I и II Римского консенсуса в качестве ведущих факторов рассматривали расстройство моторики и висцеральную гиперчувствительность, которые формировали клинику и являлись основными мишенями фармакотерапии. Рекомендации Рим III в качестве основополагающих критериев предложили к рассмотрению постинфекционные факторы, которые реализовывались в виде индукции дисбиоза и развития синдрома избыточного бактериального роста. В отечественной литературе итоги этого периода подведены в исследованиях А. Парфенова и И. Ручкиной [6].

В последних рекомендациях Рим IV, кроме указанных выше факторов, предложено использовать фактор повышения межэпителиальной проницаемости и воспаление малой интенсивности, которые заметно дополняют патогенез СРК, представленный на рис. 1 [7].

■ До 2016 г. (рекомендации Рим I–III) попыток рассмотреть функциональную патологию с позиции хронизации не делалось.

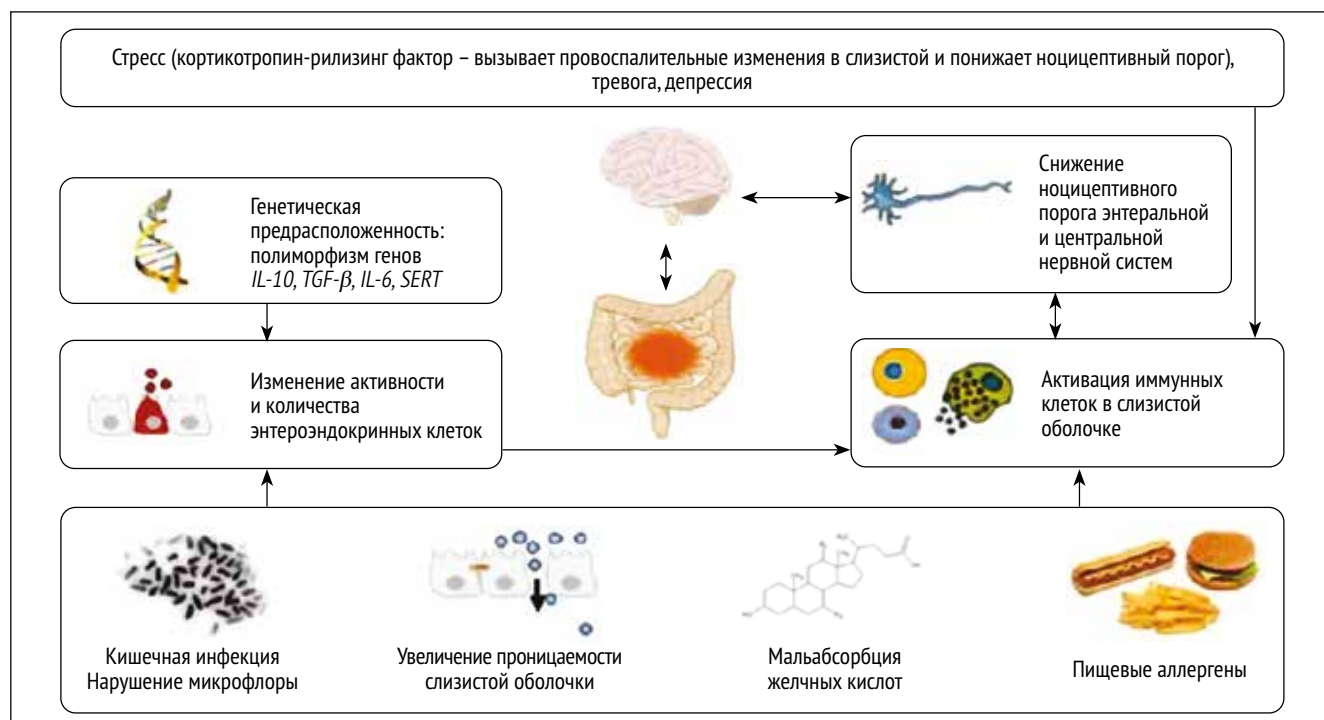
■ После рекомендаций 2016 г., когда сформировалось представление о нарушении целостности (плотности) межэпителиальных контактов и формировании воспаления как звена патогенеза СРК, появились основания для перевода СРК в разряд органической патологии, а вопросы хронизации могут стать первостепенными в ближайшее время.

■ Несмотря на то что идет постоянный пересмотр Римских критериев, они не являются исчерпывающими и не включают всех вариантов течения СРК, и если не произойдет пересмотра всей структуры СРК, то появление варианта с воспалением вероятно.

■ Это тем более важно, поскольку постинфекционный вариант СРК уже существует.

¹ Без применения антидиарейных или слабительных средств.

● **Рисунок 1.** Предполагаемый патогенез СРК [7]
 ● **Figure 1.** Suggested pathogenesis of IBS [7]



ДИАГНОСТИКА СРК

■ Диагноз СРК (по рекомендациям Рим IV) устанавливается по определению, но исключение других заболеваний кишечника (дивертикулярной болезни, ВЗК, целиакии, лактазной, фруктозной недостаточности, микроскопических колитов), дающих схожую функциональную симптоматику, является обязательным.

■ Сохраняется также целесообразность исключения:

- заболеваний других органов пищеварения,
- заболеваний других органов и систем, при которых имеют место функциональные расстройства кишечника,
- необходим сбор лекарственного анамнеза, т. к. прием некоторых фармпрепаратов способен сформировать функциональные расстройства кишечника.

Программа обследования при СРК:

- Клинический анализ крови, СОЭ.
- Биохимическое исследование крови, в т. ч. воспалительные тесты: СРБ, белковые фракции, фибриноген, ферритин.
- Общий анализ мочи.
- Общий анализ кала, анализ кала на скрытую кровь, паразитов.
- Оценка функции щитовидной железы (при наличии клинических симптомов).
- Бактериологическое исследование кала (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* и др.), токсинов *Cl. difficile* А и В (при СРК-Д).
- Определение уровня кальпротектина в кале (при СРК-Д).
- Определение антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе (при СРК-Д).
- Тест на эластазу (при СРК-Д).
- УЗИ органов брюшной полости.

■ ЭГДС с биопсией из тонкой кишки для исключения целиакии.

■ Колоноскопия (после 50 лет) с биопсией (для исключения микроскопических колитов).

■ Водородный дыхательный тест с лактозой и глюкозой (исключение лактазной недостаточности и СИБРТ).

■ Изучение моторики кишечника.

В целом алгоритм диагностики и лечения СРК может быть представлен на рис. 2.

ЛЕЧЕНИЕ СРК

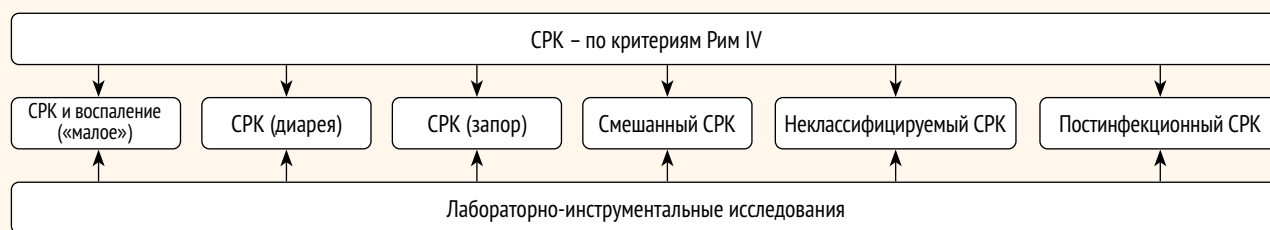
Принципы лечения СРК

После того как диагноз «СРК» состоялся, определена форма, степень выраженности и участие факторов патогенеза в данной конкретной ситуации, начинается формирование лечения, основанное на общих принципах, которые сводятся к следующим положениям:

- Изменение образа жизни (физические упражнения, снижение стресса, коррекция нарушенного сна).
- Диета (режим, ограничения, предпочтения).
- Нормализация моторных нарушений кишечника.
- Снижение висцеральной чувствительности.
- Нормализация состава кишечной флоры.
- Уменьшение агрессивности кишечного содержимого и защита слизистой оболочки толстой кишки.
- Снижение активности местного воспаления и уменьшение кишечной проницаемости.
- Нормализация функции центральной нервной системы.
- Интенсивность и продолжительность лечения зависят от степени выраженности составляющих компонентов.

Исходя из изложенного выше, рекомендации Рим IV предлагают следующие «мишени», на которые должно

● **Рисунок 2.** Алгоритм диагностики СРК
 ● **Figure 2.** Algorithm for diagnosis of IBS



1. Всем пациентам: общий анализ крови, мочи, биохимия, воспалительные тесты; бактериологическое исследование кала; изучение моторики.
2. СРК (диарея): функция щитовидной железы, кальпротектин, эластаза кала, антитела к эндомиозию; водородный дыхательный тест – СИБР.
3. После 50 лет – колоноскопия с морфологией (опухоли, микроскопический колит), проводится обязательно.

быть направлено лечение (конкретного больного с конкретной формой СРК, а интенсивность лечения зависит от степени тяжести).

Мишени фармакологического воздействия:

- Вариант СРК.
- Расстройство моторики.
- Висцеральная гиперчувствительность.
- Боль.
- Состояние микробиоты.
- Эпителиальная несостоятельность.
- «Малое» воспаление
- Расстройства ЦНС, в т.ч. и вегетативной нервной системы.

Выбор варианта лечения (необходимость, интенсивность, характер поддерживающего лечения) определяется степенью тяжести СРК.

Рекомендации Рим IV предлагают выделить следующие степени тяжести функциональных расстройств и СРК в частности:

1. Легкое течение наблюдается у 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, обычно не имеют нарушения функций или психологического дистресса. Симптоматика часто связана с гастроинтестинальной дисфункцией (тошнота, диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни обычно не страдает или меняется незначительно. Такие пациенты редко обращаются к врачу и ведут обычный образ жизни без каких-либо ограничений. В таких случаях рекомендуется подробно объяснять пациентам сущность симптомов, рассказывать, как с ними бороться немедикаментозными методами, обычно с помощью модификации диеты (ограничение или исключение некоторых пищевых субстанций – глютена, лактозы, FODMAPs, жирной пищи, алкоголя).
2. Течение средней тяжести выявляется у 30–35% пациентов. Пациенты чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности, отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающего симптома. Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение двух недель с целью

идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего действия на них. Кроме того, таким больным рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

3. Тяжелое течение. Около 20–25% больных имеют выраженные и нередко рефрактерные симптомы. У них часто имеется и доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются на консультации ко многим врачам и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность больного за лечение и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

ЛЕЧЕНИЕ

1. Диетические рекомендации:

а) предложить оценить чувствительность больного к различным пищевым факторам и затем избегать приема продуктов, вызывающих нарушение функций ЖКТ;

б) питание при СРК зависит от преобладания диареи или запора:

- при преобладании диареи в рационе ограничивается прием жирной и газообразующей пищи,
- при преобладании запоров – отруби, препараты и продукты, содержащие пищевые волокна.

При этом нужно помнить, что можно спровоцировать раздражение, усилить транзит, нарушить электролитный баланс [8].

2. Фармакотерапия.

Рассматривая фармакотерапию, мы решили предложить список препаратов, которые адаптированы к отечественной практике и рекомендованы к использованию консенсусом Рим IV [3, 9–11].

Список препаратов для лечения СРК

1. Препараты для купирования боли:

- гиосцина бутилбромид 10 мг (по 1–2 табл. 3–5 раз в сутки),
- мебеверин 200 мг (по 1 капсуле 2 раза в день),
- пинаверия бромид 50 мг, 100 мг (по 1–2 табл. 2 раза в сутки),
- алверина цитрат 60 мг + симетикон 300 мг (по 1 капсуле 3 раза в сутки).

2. Препараты для купирования запоров:

- Слабительные, увеличивающие объем каловых масс.
- Псиллиум 850 мг: 2–3 капсулы 3 раза в день, обильно запивая жидкостью (40 мл воды на 1 капсулу).
- Осмотические слабительные (макрогол 4000, лактулоза), гель для приема внутрь; 5–15 мл геля в сутки вечером.
- Слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника (бисакодил 5 мг по 1–3 табл. однократно в сутки вечером). Курс не более 13–14 дней.

3. Препараты для купирования диареи и воспаления:

- Лоперамида гидрохлорид 2 мг. При острой диарее первая доза 4 мг, затем по 2 мг после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хронической диарее первая доза 2 мг, поддерживающую дозу подбирают так, чтобы частота стула составляла 1–2 раза в сутки (2–12 мг/сут). Максимальная суточная доза для взрослых 16 мг.
- Диосмектит 3 г (3–6 пакетов в сутки).
- Рифаксимин 200 мг (по 1 табл. каждые 8 ч).
- Пробиотики с доказанным действием штаммов при СРК (ПробиоЛог® СРК. – по 1 капсуле в день в течение 3–6 нед.).

4. Препараты для купирования несостоятельности межэпителиальных контактов:

- ребамипид 100 мг по 1 табл. 3 раза в сутки, 2–4 нед.

Целью настоящего сообщения было представить общие сведения, позволяющие оценить современные лечебные подходы, в т. ч. и влияние на «малое» воспаление. Обзор на этот счет приведен в методическом пособии по Метеоспазмилу® [12, с. 37]. Из данного обзора следует, что с целью купирования спазма и нормализации моторики кишечника используется ряд препаратов с разными механизмами действия. При этом:

- при использовании блокаторов кальциевых каналов эффективность составила 65–67%,
- при использовании «регуляторов моторики» эффективность не выходит за пределы 70%,
- при использовании препаратов с комбинированным эффектом действия (Метеоспазмил®) эффективность достигает 86–88%.

Рассматривая эту группу, мы отметили, что Метеоспазмил® влияет не только на нарушенную моторику, восстановление кишечной флоры, газообразование, но и на нарушенную межэпителиальную состоятельность, связанную со

снижением активности ядерного рецептора HNF4α. Алверин – компонент Метеоспазмил® – является активатором этого рецептора, его действие способствует восстановлению нарушенных межэпителиальных связей. При этом уменьшается попадание за пределы защитного барьера агрессивных компонентов, формирующих воспаление.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕННЫХ ДАННЫХ

Синдром раздраженного кишечника всегда рассматривался как функциональное расстройство, и как такое не мог трансформироваться в хроническую форму.

В последние годы в качестве одного из компонентов патогенеза рассматривается нарушение плотности межэпителиальных контактов с появлением «межэпителиальных щелей», через которые в пределы слизистой могут проникнуть «агрессивные» факторы и развиваться воспаление.

Местные очаги «малого» воспаления становятся источником, поддерживающим или формирующим хроническое течение СРК.

Использование различных фармакологических препаратов, направленных на нормализацию нарушенной моторики, эффективно купирует СРК в пределах 50–70%. Метеоспазмил®, который восстанавливает активность рецептора HNF4α и тем самым целостность межэпителиальных контактов, увеличивает эффективность лечения в среднем до 88%. Таким же эффектом обладают препараты с цитопротективным действием, также восстанавливающие целостность межэпителиальных контактов.

Таким образом, приведенные данные позволяют выделить еще один вариант СРК – с воспалением и ввести в комплекс лечения препараты с комбинированным эффектом действия (спазмолитическим и противовоспалительным), такие как Метеоспазмил®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Есть основания выделить еще один вариант СРК – с «малым» воспалением.
- Следует считать «малое» воспаление причиной хронизации СРК.
- В случаях диагностирования у больных СРК есть основания ввести в комплекс лечения препараты с комбинированным эффектом действия (спазмолитическим и противовоспалительным).
- Подобное заключение не является императивным посылом, а скорее является предложением для дискуссии, тем более что сама проблема понимания СРК ведет нас к подобному выводу.



Поступила / Received 18.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2022
Принята в печать / Accepted 11.12.2022

Список литературы / References

1. Drossman D.A., Hoster W.L. Rom IV – Functional GL Disorders: Disorders of gut – Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
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. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
3. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(15):28–38. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-28-38>.

Polunina T.E. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(15):28–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-28-38>.

4. Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS. *From Pharmacol.* 2012;5(3):127. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00127>.
5. Ohman L., Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immaniti and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(3):163–173. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.4>.
6. Ручкина И.Н., Парфенов А.И., Петраков А.В., Осипов Г.А. Роль кишечных инфекций и дисбактериоза в формировании СРК. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2004;(1):106–107.
Ruchkina I.N., Parfenov A.I., Petrakov A.V., Osipov G.A. The role of intestinal infections and dysbiosis in the formation of IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2004;(1):106–107. (In Russ.)
7. Barbara G., Cremon C., Carini G., Bellacosa L., Zecchi L., De Giorgio R. et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):349–359. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.349>.
8. Маев И.В. (ред.). *Синдром раздраженного кишечника.* М.; 2004. 70 с.
9. Маев И.В. (ed.). *Irritable bowel syndrome.* Moscow; 2004. 70 p. (In Russ.)
Алгоритмы ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV. *РМЖ.* 2017;25(10):718–722. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Algoritm_vedeniya_pacientov_s_sindromom_razdraghnogo_kishechnika_Rimskie_kriterii_IV/?ysclid=lgaro32uie801924607#.
Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavij Yu.A., Cheremushkina N.V. Algorithms for the management of patients with irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. *RMJ.* 2017;25(10):718–722. (In Russ.)
10. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(5):76–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova E.A., Beniashvili A.G., Vasil'ev S.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):76–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>.
11. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2004;6(6):376–381. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91736>.
Minushkin O.N. Functional disorders of the gastrointestinal tract. *Consilium Medicum.* 2004;6(6):376–381. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91736>.
12. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Евсиков А.Е. *Метеоспазмил в клинической практике.* 2-е изд., доп. М.; 2021.
Minushkin O.N., Maslovskij L.V., Topchij T.B., Evsikov A.E. *Meteospasmit in clinical practice.* 2nd ed. Moscow; 2021. (In Russ.)

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

Теоретические аспекты назначения устекинумаба в качестве первой линии терапии болезни Крона

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. Саляма Адиля, д. 2

Резюме

Лечение болезни Крона является сложным процессом, в котором необходимо учитывать не только текущее состояние пациента и риски прогрессирования заболевания, но и последовательность назначения терапии. На сегодняшний день только биологические препараты могут изменить течение заболевания, но их число ограничено, и назначать их следует с учетом выбора оптимальной последовательности у каждого пациента, так как на эффективность любого биологического препарата влияет предшествующее лечение. К сожалению, универсальных рекомендаций по последовательности выбора биологических препаратов нет, и актуальным является вопрос выбора препарата первой линии. Устекинумаб (торговое наименование – Стелара®) является биологическим препаратом, направленным на интерлейкин-12 и 23, который показал себя эффективным и безопасным в лечении как пациентов после ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, так и бинаивных пациентов. Его эффективность также показана в лечении стриктур и перианальных проявлений БК. Также устекинумаб является эффективным в отношении суставных внекишечных проявлений, таких как артралгии и псориатический артрит. Высокая частота ответа на устекинумаб была также обнаружена у пациентов с дерматологическими проявлениями (псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема). Кроме того, хороший профиль безопасности позволяет применять его у пожилых пациентов. Особый интерес представляет прямое сравнение биологических препаратов. В настоящий момент проведено только одно рандомизированное исследование прямого сравнения устекинумаба с адалимумабом у пациентов с болезнью Крона, где показаны сопоставимые по эффективности результаты. Также есть данные *post hoc* анализа рандомизированных исследований, где его эффективность сопоставима с инфликсимабом. Таким образом, данный препарат может назначаться для лечения болезни Крона, в том числе в первой линии терапии.

Ключевые слова: устекинумаб, бинаивные пациенты, анти-интерлейкин, интерлейкин-12, интерлейкин-23, биологическая терапия, первая линия терапии

Для цитирования: Шапина М.В. Теоретические аспекты назначения устекинумаба в качестве первой линии терапии болезни Крона. *Медицинский совет*. 2023;17(8):175–180. <https://doi.org/10.21518/ms2023-138>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Theoretical aspects of prescribing ustekinumab as first-line therapy for Crohn's disease

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

The treatment of Crohn's disease is a complex process in which it is necessary to take into account not only the current condition of the patient and the risks of disease progression, but also the sequence of therapy. To date, only biological drugs can change the course of the disease, but their number is limited and they should be prescribed taking into account the choice of the optimal sequence for each patient, since the effectiveness of any biological drug is affected by previous treatment. Unfortunately, there are no common recommendations on the sequence of choosing biological drugs, and the issue of choosing a first-line drug is relevant. Ustekinumab is a biologic agent targeting interleukin-12 and 23 that has been shown to be effective and safe in the treatment of both patients after TNF-alpha inhibitors and bionave patients. It has also been shown to be effective in the treatment of strictures and perianal manifestations of Crohn's disease. Ustekinumab is also effective against articular extraintestinal manifestations such as arthralgia and psoriatic arthritis. A high response rate to ustekinumab was also found in patients with dermatological manifestations – psoriasis, pyoderma gangrenosum, and erythema nodosum. In addition, a good safety profile allows its use in elderly patients. Of particular interest is the direct comparison of biologics. To date, there is only one randomized head-to-head trial of ustekinumab and adalimumab showing comparable efficacy results. And there is also data from a *post hoc* analysis of randomized trials, where its effectiveness is comparable to infliximab. Thus, ustekinumab can be prescribed for the treatment of Crohn's disease, including in the first line of therapy.

Keywords: ustekinumab, bionave patients, anti-interleukin, interleukin-12, interleukin-23, biological therapy, first-line therapy

For citation: Shapina M.V. Theoretical aspects of prescribing ustekinumab as first-line therapy for Crohn's disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-138>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) является хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), которое может поражать весь желудочно-кишечный тракт – от ротовой полости до анального канала [1]. БК является прогрессирующим заболеванием и может привести к развитию абсцессов, свищей и стриктур, которые, в свою очередь, являются причиной хирургических вмешательств и ухудшают качество жизни пациентов [2].

Появление биологических препаратов произвело революцию в лечении таких пациентов, поскольку они могут влиять на течение заболевания, останавливая его прогрессирование [2]. За последние два десятилетия произошло значительное расширение арсенала методов лечения БК [3–8], начиная с нескольких блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО), ингибитора адгезии лейкоцитов ведолизумаба, и заканчивая устекинумабом, мишенью которого являются интерлейкин-12 и 23 [8–11]. Так, было показано, что применение биологических препаратов снижает частоту госпитализаций, операций и использования кортикостероидов [12, 13]. Врачи, выбирающие оптимальную стратегию лечения, должны учитывать как безопасность, так и эффективность доступных лекарственных препаратов. Однако прямое сравнение этих вариантов лечения на настоящий момент недоступно и еще больше осложняется необходимостью определять последовательность терапии, которая необходима до 40% пациентов, начинающих лечение биологическими препаратами [14]. Кроме того, предшествующее лечение может влиять и на частоту ответа. В настоящее время нет данных клинических испытаний, которые могли бы помочь клиницистам в выборе последовательности лечения пациентов с БК средней и тяжелой степени, а также нет конкретных рекомендаций по этому вопросу.

Цель этого обзора – рассмотреть возможности применения устекинумаба в качестве препарата первой линии терапии.

СРАВНЕНИЕ УСТЕКИНУМАБА В ЛЕЧЕНИИ БИОНАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДРУГИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Данные об эффективности

Устекинумаб является эффективным в лечении пациентов с БК средней и тяжелой степени, что было показано в двух рандомизированных плацебо-контролируемых индукционных исследованиях III фазы (UNITI-1 и UNITI-2) и в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии III фазы (IM-UNITI) [15]. В UNITI-1 были включены пациенты, которые ранее получали анти-ФНО- α и имели неэффективность данной терапии, а в UNITI-2 – бионаивные пациенты (ранее не получавшие анти-ФНО- α) или не являющиеся первичными или вторичными неответчиками на анти-ФНО- α . Всего в индукционные исследования были включены 1369 пациентов, из которых 1281 пациент продолжил поддерживающую терапию. Значительно более высокая

доля пациентов, получавших устекинумаб внутривенно (в/в) в дозе 130 мг или 6 мг/кг, достигла первичной конечной точки в индукционных исследованиях по сравнению с группой плацебо (34,3 и 33,7% против 21,5% в UNITI-1, $p = 0,002$ и $p = 0,003$ соответственно; 51,7 и 55,5% против 28,7% в UNITI-2, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Из этих данных видно, что бионаивные пациенты лучше отвечали на терапию по сравнению с теми, кому ранее проводилась биологическая терапия другими препаратами. Среди пациентов, получавших устекинумаб в/в в дозе 6 мг/кг, чаще отмечались более высокие показатели клинического ответа и клинической ремиссии в конце индукционного периода, а также более высокие концентрации препарата в сыворотке (6,4 мкг/мл против 2,1 мкг/мл в UNITI-1 и 6,3 мкг/мл против 2,0 мкг/мл в UNITI-2) по сравнению с теми, кто получал 130 мг устекинумаба в/в.

По данным исследования SUCCESS, пациенты, не подвергавшиеся биологическому лечению, достигли значительно более высоких показателей клинической и эндоскопической ремиссии – 63 и 55% соответственно [16]. При многопараметрическом анализе предшествующее применение анти-ФНО (относительный риск (ОР) 0,72; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,49–0,99) и ведолизумаба (ОР 0,65; 95% ДИ 0,48–0,88) было независимо связано с меньшей вероятностью достижения эндоскопической ремиссии. Пациентам с потерей ответа (77/102, 75%) была оптимизирована доза, и у 44/77 (57%) был достигнут клинический ответ. Дополнительно у 152/681 (22,3%) пациентов была оптимизирована доза из-за первичного отсутствия или неполного ответа на устекинумаб, из которых 40,1% (61/152) ответили на оптимизированную терапию.

Данные о безопасности

В UNITI-1 доля нежелательных явлений (НЯ) была одинаковой для устекинумаба в дозе 130 мг, устекинумаба в дозе 6 мг/кг и плацебо (64,6, 65,9 и 64,9% соответственно). Точно так же не было обнаружено существенной разницы в частоте серьезных НЯ (4,9, 7,2 и 6,1% соответственно). В исследовании UNITI-2 пациенты, получавшие устекинумаб, и пациенты из группы плацебо имели сопоставимые показатели НЯ (50,0, 55,6 и 54,3%) и серьезных НЯ (4,7, 2,9 и 5,8% соответственно). Как видно из этих данных, частота НЯ была ниже у бионаивных пациентов по сравнению с теми, кому ранее проводилась терапия другими биологическими препаратами. При этом частота серьезных НЯ не отличалась. В конце поддерживающего исследования частота НЯ и серьезных НЯ была одинаковой среди пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 и 12 нед. и плацебо (81,7, 80,3 и 83,5%; 9,9, 12,1 и 15,0% для НЯ и серьезных НЯ соответственно). Наиболее частыми НЯ были артралгия, головная боль, назофарингит и обострение БК.

В исследовании SUCCESS серьезные инфекции возникали у 3,4% пациентов, в то время как другие неинфекционные НЯ (лимфома ($n = 1$), артралгия ($n = 6$), сыпь ($n = 6$), головная боль ($n = 3$), гепатит ($n = 3$)), выпадение волос ($n = 3$), невропатия ($n = 1$) и васкулит ($n = 1$)) наблюдались у 2,4% пациентов [16].

Конкретные ситуации

Пожилые люди

В ретроспективное когортное исследование, проведенное R. Garg et al., вошли 117 пациентов с БК, получавших устекинумаб, которые были классифицированы на пожилых (65 лет и старше) и непожилых (младше 65 лет) [17]. В данном исследовании не было обнаружено существенной разницы в скорости достижения бесстероидной ремиссии и заживления слизистой оболочки между пожилыми и непожилыми (30,0% против 54,1%, $p = 0,22$ и 25,9% против 29,5%, $p = 0,74$ соответственно). Более того, инфузионные реакции (2,6% против 6,4%, $p = 0,77$), инфекции (5,2% против 7,7%, $p = 0,7$) и послеоперационные осложнения (0,0% против 6,7%, $p = 0,99$) встречались в аналогичной пропорции между изучаемыми группами. В другом проспективном многоцентровом когортном исследовании изучалось влияние возраста пациентов и сопутствующих заболеваний на показатели безопасности и эффективности у 207 пациентов, получавших устекинумаб [18]. Исходный возраст (60 лет и старше или младше 60 лет) не был связан с эффективностью (отношение шансов (ОШ) 0,977, 95% ДИ 0,955–1,000, $p = 0,054$) и безопасностью (ОШ 0,987, 95% ДИ 0,956–1,018, $p = 0,397$), тогда как сопутствующая патология, оцененная с использованием индекса коморбидности Чарлсона (CCI), была независимым предиктором госпитализации (ОШ 1,621, 95% ДИ 1,034–2,541, $p = 0,035$).

Перианальные поражения при болезни Крона

Эффективность устекинумаба для лечения перианальной БК оценивалась в исследовании II фазы CERTIFY и в индукционных исследованиях UNITI [19, 20]. До 15,5% пациентов, включенных в эти исследования, имели активные перианальные проявления на момент включения (на основании физикального обследования). Ответ на лечение (уменьшение дренирующихся свищей на 50% и более) и полное закрытие свищей оценивались через 8 нед. терапии устекинумабом. Общая частота ответа на устекинумаб была численно выше у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с группой плацебо (26,0% против 16,9%, $p = 0,14$). Аналогично закрытие свищей на 8-й неделе наблюдалось у большей части пациентов, получавших устекинумаб, чем у пациентов, получавших плацебо (24,7% против 14,1%, $p = 0,07$). В исследовании IM-UNITI LTE у 61/567 пациентов, получавших устекинумаб, исходно были активные перианальные проявления [21]. Через 5 лет наблюдения у большинства пациентов, по которым имелись данные (24/31, 77,4%), наблюдался ответ, определяемый как снижение количества дренирующихся свищей на 50% и более. В соответствии с результатами исследования SEAVUE у 53,8% пациентов, получавших устекинумаб, произошло полное закрытие фистул, а в исследовании STARDUST – у 47,4% [22]. Французское многоцентровое ретроспективное когортное исследование проводилось для оценки эффективности устекинумаба при перианальной БК [23]. Первичной конечной точкой этого исследования был клинический успех через 6 мес., определяемый как разрешение перианальных проявлений без необходимости специфического медикаментозного или хирургического лечения. Среди 148 пациентов с активной перианальной БК

первичная конечная точка была достигнута в 57 случаях (38,5%) после лечения устекинумабом в стандартной дозе. Наконец, в систематическом обзоре и метаанализе M. Attuari et al. сообщается об эффективности устекинумаба при перианальной БК на основании 9 обсервационных когортных исследований [24]. Совокупный ответ и частота ремиссии после 8 нед. лечения составили 41,0 и 17,1% соответственно. Интересно, что частота ответа была выше после 54 нед. лечения, в то время как частота ремиссии оставалась стабильной (55,9 и 16,7% соответственно).

Стриктуры

В *post hoc* анализе трех крупных программ клинических исследований БК описаны клинические и эндоскопические исходы у 150 пациентов с БК со стриктурами на фоне лечения инфликсимабом, устекинумабом или азатиоприном [25]. Стриктуры определялись в соответствии с простой эндоскопической шкалой для БК SES-CD (Simple endoscopic score for Crohn's disease). Через 1 год лечения больше половины пациентов с непроходимым стенозом (62,5%) достигли полного разрешения стриктуры или улучшения ее проходимости. Клиническая и эндоскопическая ремиссия была выявлена в конце исследования у 52,4 и 37,5% пациентов соответственно. Однако значительно более низкая скорость клинического улучшения была обнаружена у пациентов с непроходимыми стриктурами на исходном уровне по сравнению с пациентами с проходимыми стриктурами или без них (скорректированное ОШ 0,17, 95% ДИ 0,03–0,99, $p = 0,048$). В недавнем пилотном исследовании S. El Ouali et al. сообщаются данные о 15 пациентах со стриктурирующей БК, получавших устекинумаб [26]. Все пациенты продолжали устекинумаб после 6 мес. терапии, но 18,0% из них потребовалось повышение дозы и 40,0% – курс кортикостероидов.

Внекишечные проявления

В *post hoc* анализе исследований UNITI оценивалась эффективность устекинумаба для лечения внекишечных проявлений (ВКП) при БК [27]. Первичной конечной точкой было общее разрешение ВКП у пациентов, получавших устекинумаб и плацебо на 6-й неделе, а вторичной конечной точкой – полное разрешение ВКП в обеих группах на 52-й неделе. В общей сложности 504 пациента имели ВКП и были включены в анализ. У большинства пациентов было одно ВКП (36,0%), и наиболее частыми на исходном уровне были артрит или артралгия (50,1%), узловатая эритема (3,0%), ирит или увеит (2,4%) и гангренозная пиодермия (0,5%). На 6-й неделе у пациентов, получавших устекинумаб, значительного улучшения ВКП по сравнению с плацебо не наблюдалось (36,9% против 39,1%, $p = 0,564$). Точно так же не было статистически значимой разницы и на 52-й неделе (76,4% против 80,0%, $p = 0,542$). Кроме того, аналогичная доля новых ВКП была обнаружена на 52-й неделе в группах устекинумаба и плацебо (1,1% против 0,0%, $p > 0,05$). Следует отметить, что недавний систематический обзор, проведенный L. Guillo et al., включавший 9 исследований (8 ретроспективных и 1 проспективное), изучал эффективность устекинумаба для лечения ВКП при ВЗК [28]. Устекинумаб показал свою эффективность при лечении артралгии и псориатического

артрита. Высокая частота ответа на устекинумаб была также обнаружена у пациентов с дерматологическими проявлениями (псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема), но не было обнаружено эффективности у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Более того, A. Tursi et al. сообщили о своем опыте лечения устекинумабом 24 пациентов с ВЗК и ВКП (17 ревматологических проявлений, 5 дерматологических проявлений, 1 увеит и 1 склерозирующий холангит) [29]. В среднем за 6 мес. почти все пациенты с БК, получавшие устекинумаб, достигли благоприятного исхода ВКП.

Сравнение устекинумаба с другими биологическими препаратами

SEAVUE было первым многоцентровым контролируемым рандомизированным исследованием, сравнивающим эффективность и безопасность устекинумаба и адалимумаба у 386 взрослых пациентов с БК средней и тяжелой степени, ранее не получавших биологических препаратов [30]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы устекинумаба (6 мг/кг в/в в фазе индукции, а затем 90 мг подкожно каждые 8 нед. для поддерживающей терапии) или адалимумаба (160 и 80 мг подкожно на 0-й и 2-й неделе, а затем 40 мг подкожно каждые 2 нед.). Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия на 52-й неделе, определяемая как CDAI (Crohn's Disease Activity Index) <150. Не было выявлено различий между устекинумабом и адалимумабом в частоте клинической ремиссии на 52-й неделе (65% против 61%; 95% ДИ –5,5...13,5%, $p = 0,417$). Кроме того, устекинумаб и адалимумаб имели одинаковую долю клинической бесстероидной (60,7% против 57,4%, $p = 0,631$) и эндоскопической ремиссии (28,5% против 30,7%, $p = 0,485$) на 52-й неделе. Сообщалось о различиях в количестве НЯ (80,1% против 77,9%) или серьезных НЯ (13,1% против 16,4%). Однако у пациентов, получавших устекинумаб, число реакций в месте инъекции (1,0% против 10,3%) и инфекций (34,0% против 40,5%) было ниже. Кроме того, в группе пациентов, получавших адалимумаб, была выше частота НЯ, приведших к отмене препарата.

Post hoc анализ рандомизированных клинических испытаний, проведенный N. Narula et al., сравнил эффективность и быстроту действия инфликсимаба и устекинумаба у 420 пациентов с БК, ранее не получавших биологических препаратов [31]. Исходами заболевания были показатели клинического ответа, клинической ремиссии и снижения фекального кальпротектина после 6 нед. терапии. Интересно, что не было обнаружено существенных различий в частоте клинического ответа (58,4% против 54,9%), клинической ремиссии (44,9% против 37,9%) или уровне фекального кальпротектина (42,3% против 34,7%) между группами инфликсимаба и устекинумаба. Сравнительные данные между устекинумабом и ведолизумабом в качестве терапии второй линии после неэффективности анти-ФНО при БК получены из голландского регистра ICC [32]. Клиническая бесстероидная и биохимическая ремиссия (определяемая как С-реактивный белок ≤ 5 мг/л и фекальный кальпротектин ≤ 250 мкг/г) была оценена

у 128 пациентов, получавших ведолизумаб, и 85 пациентов, получавших устекинумаб, после не менее чем 1 года терапии. Анализ данных, скорректированный с учетом искажающих факторов, показал, что у пациентов, получавших устекинумаб, была более высокая частота бесстероидной клинической (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,36–4,90, $p = 0,004$) и биохимической ремиссии (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,10–4,96, $p = 0,027$) по сравнению с пациентами, получавшими ведолизумаб. С другой стороны, не было обнаружено существенной разницы между двумя препаратами в частоте возникновения инфекций (ОШ 1,26, 95% ДИ 0,63–2,54, $p = 0,517$), НЯ (ОШ 1,33, 95% ДИ 0,62–2,81, $p = 0,464$) или госпитализаций (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,32–1,39, $p = 0,282$).

В ретроспективном австралийском популяционном исследовании оценивалась персистенция биологических агентов при ВЗК [33]. Было включено около 3000 пациентов, получавших анти-ФНО- α , устекинумаб или ведолизумаб, которые наблюдались в течение 8219 человеко-лет. Устекинумаб показал более высокую частоту персистенции при БК через 12 мес. по сравнению с ведолизумабом, инфликсимабом и адалимумабом (80,0% против 73,5, 68,1 и 64,2% соответственно, $p = 0,01$).

Место устекинумаба в лечении болезни Крона

Поскольку клинических исследований, которые определили бы оптимальную последовательность биологических препаратов, нет, чтобы восполнить этот пробел, F.I. Scott et al. было использовано моделирование цепи Маркова для определения оптимального алгоритма лечения среднетяжелой и тяжелой БК, уделяя основное внимание позиционированию устекинумаба [34]. Была построена имитационная модель для исследования нескольких биологических алгоритмов. Базовым случаем был 35-летний мужчина, ранее не получавший биологической терапии, со среднетяжелой/тяжелой БК, требующей лечения кортикостероидами. По характеристикам это пациент, аналогичный тем, которые вошли в исследование SONIC в отношении тяжести заболевания [6]. Временная отсечка составляла 1 год с продолжительностью цикла 3 мес. Алгоритмы лечения были смоделированы на основе стандартной парадигмы лечения в эпоху после SONIC. В этом алгоритме люди первоначально получали комбинированную терапию инфликсимабом и азатиоприном. Лица, не ответившие на лечение, или пациенты с рецидивом переходят на второй анти-ФНО, например, адалимумаб в сочетании с тиопурином. При неэффективности или потере реакции на адалимумаб и азатиоприн пациенты переходят на монотерапию ведолизумабом, а затем при необходимости – на хирургическое вмешательство.

Введение устекинумаба перед каждым переходом препарата дало 4 алгоритма:

- алгоритм 1 (A1): устекинумаб перед другими биологическими препаратами;
- алгоритм 2 (A2): устекинумаб перед вторым анти-ФНО;
- алгоритм 3 (A3): устекинумаб перед ведолизумабом;
- алгоритм 4 (A4): устекинумаб перед операцией.

Вероятности перехода к клинической ремиссии, ответу, серьезными НЯ и серьезным инфекциям были получены

из рандомизированных контролируемых исследований. При отсутствии данных рандомизированных контролируемых исследований использовались наблюдательные исследования, метаанализы и систематические обзоры.

Клинические исходы рассчитывались в годах жизни с поправкой на качество (QALY – quality-adjusted life year). Чтобы рассчитать QALY, полезность определенного состояния здоровья (от 1 для идеального здоровья до 0 для смерти) умножается на количество лет, прожитых в этом состоянии. В этой модели предпочтительной стратегией оказалось использование устекинумаба в качестве биологической терапии первой линии (A1), дающей наибольшее количество QALY по сравнению с алгоритмами, включающими этот препарат позже в парадигме лечения. Когортный анализ с временным горизонтом в 1 год показал, что примерно на 10% больше людей будут в клинической ремиссии или ответе в конце года при использовании устекинумаба первой линии (A1) по сравнению с алгоритмами, использующими более позднее применение устекинумаба, а также дал меньше серьезных или инфекционных НЯ и на 2% меньше операций в конце 1 года по сравнению с другими алгоритмами.

ОБСУЖДЕНИЕ


Накопленные данные показали эффективность и безопасность устекинумаба для лечения БК как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальных условиях. Устекинумаб в настоящее время одобрен для применения у пациентов с БК средней и тяжелой степени в качестве терапии первой или второй линии [1, 35]. Однако общий утвержденный алгоритм для его использования еще не доступен, и ведение пациентов становится все более персонализированным и адаптированным [36]. Прямые сравнительные исследования среди биологических препаратов ограничены, что затрудняет принятие терапевтического решения. Единственное доступное прямое исследование SEAVUE среди молекул, одобренных для БК, продемонстрировало сопоставимую эффективность устекинумаба и адалимумаба у бионаивных пациентов с БК [30].

Устекинумаб – это препарат с быстрым механизмом действия, низкой иммуногенностью и хорошим профилем безопасности, поэтому его можно применять в случае клинической активности заболевания, ожидая быстрый ответ, а также в группах высокого риска, таких как пожилые люди с множественными сопутствующими заболеваниями [31]. Недавний систематический обзор и сетевой метаанализ, в том числе 15 рандомизированных контролируемых исследований фазы II и III, показал, что устекинумаб занимает

самое высокое место в отношении индукции клинической ремиссии по сравнению с ведолизумабом (SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking curve) 0,58 против SUCRA 0,45) [37]. Устекинумаб и ведолизумаб имеют одинаково хорошие профили безопасности, но устекинумаб характеризуется более быстрым механизмом действия и, судя по косвенным исследованиям, более эффективен, чем ведолизумаб. Хотя текущие данные не исключают использования ведолизумаба в качестве первой или второй линии, предполагается, что следует предпочесть устекинумаб и использовать его перед ведолизумабом у пациентов с БК.

Стоит подчеркнуть, что терапевтические решения все больше индивидуализируются, основываясь на различных факторах, таких как ВКП, возраст пациента, сопутствующие заболевания и онкологический анамнез. Устекинумаб также доказал свою эффективность у пациентов с ВКП. Он уже используется дерматологами и ревматологами для лечения псориаза и псориатического артрита, таким образом представляя достойную альтернативу традиционным анти-ФНО-препаратам, в отличие от ведолизумаба, который показал плохие результаты у таких пациентов [38]. Что касается лечения перианальных проявлений заболевания, основная медикаментозная терапия состоит из анти-ФНО, но в нескольких исследованиях сообщается об эффективности устекинумаба, что указывает на необходимость дальнейших исследований для подтверждения использования препарата при этом состоянии [39]. Аналогичным образом необходимы дальнейшие исследования для определения роли устекинумаба в лечении пациентов со стриктурами. К сожалению, на настоящий момент нет исследований, определяющих оптимальную последовательность применения биологических препаратов у тех или иных пациентов с БК, однако построенная математическая модель на основании анализа рандомизированных и когортных исследований показала, что устекинумаб показал себя наиболее оптимально в качестве препарата первой линии терапии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рандомизированные клинические испытания и исследования в реальных условиях подтверждают безопасность и эффективность устекинумаба для лечения БК средней и тяжелой степени. Устекинумаб может использоваться в качестве терапии первой или второй линии и является надежным вариантом для определенных групп населения, таких как пожилые люди и пациенты с ВКП. 

Поступила / Received 28.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2023

Принята в печать / Accepted 14.04.2023

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колoproктология*. 2020;19(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. and et al. Crohn's disease. clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>.
2. Roda G., Chien Ng S., Kotze P.G., Argollo M., Panaccione R., Spinelli A. et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>.
3. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., Mayer L.F., Schreiber S., Colombel J.F. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08512-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08512-4).
4. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab)

- in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.030>.
5. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Panaccione R. et al. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.041>.
6. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383–1395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>.
7. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P., Hanauer S., Colombel J.F., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711–721. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.
8. Sandborn W.J., Gasink C., Gao L.L., Blank M.A., Johans J., Guzzo C. et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>.
9. Papp K.A., Griffiths C.E., Gordon K., Lebwohl M., Szapary P.O., Wasfi Y. et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844–854. <https://doi.org/10.1111/bjd.12214>.
10. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Feagan B.G., Gasink C., Jacobstein D., Zou B. et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):23–32. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110>.
11. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R., O'Brien C.D., Zhang H., Johans J. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>.
12. Rubenstein J.H., Chong R.Y., Cohen R.D. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(2):151–156. <https://doi.org/10.1097/00004836-200208000-00007>.
13. Schnitzler F., Fidler H., Ferrante M., Noman M., Aijls I., Van Assche G. et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492–500. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.155812>.
14. Qiu Y., Chen B.L., Mao R., Zhang S.H., He Y., Zeng Z.R. et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):535–554. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1324-3>.
15. 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>.
16. Johnson A.M., Barsky M., Ahmed W., Zullo S., Galati J., Jairath V. et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Crohn's Disease: Results From the SUCCESS Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(2):317–328. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002047>.
17. Garg R., Aggarwal M., Butler R., Achkar J.P., Lashner B., Philpott J. et al. Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dis Dig Sci*. 2022;67(7):3138–3147. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07117-9>.
18. Asscher V.E.R., Biemans V.B.C., Pierik M.J., Dijkstra G., Löwenberg M., van der Marel S. et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease—a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1366–1376. <https://doi.org/10.1111/apt.16073>.
19. Sands B.E., Gasink C., Jacobstein D., Gao L.L., Johans J., Colombel J.F. et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S185. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)30930-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)30930-7).
20. Singh S., Proctor D., Scott F.I., Falck-Ytter Y., Feuerstein J.D. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2512–2556.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.023>.
21. Sandborn W.J., Rebeck R., Wang Y., Zou B., Adedokun O.J., Gasink C. et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578–590.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.025>.
22. Peyrin-Biroulet L., Panaccione R., Gasink C., Hoops T., Izanec J.L., Ma T. et al. P495 Perianal fistula closure in patients receiving ustekinumab: Results from the SEAVUE and STARDUST trials. In: Egan L.J. (ed). *Abstracts of the 17th Congress of ECCO Virtual, February 16–19, 2022. Vienna; 2022*, p. i460. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/p495-perianal-fistula-closure-in-patients-receiving-ustekinumab-results-from-the-seavue-and-stardust-trials.html>.
23. Chapuis-Biron C., Kirchgessner J., Pariente B., Bouhnik Y., Amiot A., Viennot S. et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(11):1812–1820. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000810>.
24. Attauabi M., Burisch J., Seidelin J.B. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):53–58. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1854848>.
25. Narula N., Wong E.C.L., Dulai P.S., Marshall J.K., Colombel J.F., Reinisch W. Outcomes of Passable and Non-passable Strictures in Clinical Trials of Crohn's Disease: A Post-hoc Analysis. *J Crohns Colitis*. 2021;15(10):1649–1657. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab045>.
26. El Ouali S., Ottichilo R.K., Atkinson N., Lu C., Bruining D.H., Qazi T. et al. Su487 Vedolizumab and ustekinumab for the treatment of symptomatic small bowel stricturing Crohn's disease – results from an observational cohort study. *Gastroenterology*. 2021;160(6):S-713. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(21\)02409-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(21)02409-4).
27. Narula N., Aruljothy 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>.
28. Guillo L., D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236–1243. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa260>.
29. Tursi A., Mocci G., Maconi G. Effect of Ustekinumab on Extraintestinal Diseases in Refractory Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(8):1399–1400. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab028>.
30. Irving P.M., Sands B.E., Hoops T., Izanec J.L., Gao L.L., Gasink C. et al. OP02 Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: The SEAVUE study. In: *Abstracts of the 16th Congress of ECCO Virtual, July 2–3 & 8–10, 2021. Vienna; 2021*, pp. S001–S002. Available at: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/op02-ustekinumab-versus-adalimumab-for-induction-and-maintenance-therapy-in-moderate-to-severe-crohn-s-disease-the-seavue-study.html>.
31. Narula N., Wong E.C.L., Dulai P.S., Sengupta N.K., Marshall J.K., Colombel J.F., Reinisch W. Comparative Efficacy and Rapidity of Action for Infliximab vs Ustekinumab in Biologic Naïve Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7):1579–1587.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.006>.
32. Biemans V.B.C., van der Woude C.J., Dijkstra G., van der Meulen-de Jong A.E., Löwenberg M., de Boer N.K. et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):123–134. <https://doi.org/10.1111/apt.15745>.
33. Ko Y., Paramsothy S., Yau Y., Leong R.W. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):292–301. <https://doi.org/10.1111/apt.16436>.
34. Scott F.I., Hans A.K., Gerich M.E., Fennimore B., Mamtani R., Vajravelu R.K., Lewis J.D. Identification of the Most Effective Position for Ustekinumab in Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2082–2092.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.021>.
35. 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>.
36. D'Amico F., Fiorino G., Furfaro F., Allocca M., Roda G., Loy L. et al. Patient's profiling for therapeutic management of inflammatory bowel disease: a tailored approach. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(9):765–773. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1772057>.
37. Singh S., Murad M.H., Fumery M., Sedano R., Jairath V., Panaccione R. et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):1002–1014. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5).
38. Chateau T., Bonovas S., Le Berre C., Mathieu N., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(12):1569–1577. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz095>.
39. Panés J., Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652–664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104>.

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. Салыма Адилы, 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

Функциональный запор у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата

Ю.А. Лазарева, <https://orcid.org/0009-0000-6386-5739>, petrovaju@bk.ru

Д.В. Егоров, <https://orcid.org/0000-0002-3247-0600>, d.egorov@mail.ru

П.В. Селивёрстов[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

В работе освещены вопросы функциональных запоров, их эпидемиология, этиология, особенности клинической картины при длительной иммобилизации у травмированных пациентов и подходы к терапии. Задержка стула у пациентов, находящихся в условиях длительной иммобилизации, является актуальной медицинской проблемой, поскольку встречается у большинства таких пациентов. Подробно рассмотрен клинический пример ведения пациента с травмой опорно-двигательного аппарата и функциональным запором. Функциональный запор связан с рядом патофизиологических процессов: генетические особенности, образ жизни (низкая физическая активность) и стиль питания, характерный для стран западной культуры (малое потребление пищевых волокон и воды), двигательные нарушения функции кишечника, которые могут быть вызваны многими причинами (неврогенные факторы, заболевания желез внутренней секреции, расстройства кровообращения в сосудах кишечника, прием некоторых лекарственных препаратов), анатомическими особенностями (долгосигма), а также социальными факторами (позднее пробуждение, утренняя спешка, работа в разные смены, изменения привычных условий жизни и труда) и психологическими особенностями пациента. Возможности модификации образа жизни у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата сильно ограничены, поэтому особое внимание стоит уделять коррекции питания и соблюдению питьевого режима. Ключевым пунктом в лечении функционального запора у таких пациентов будет являться назначение стимулирующих слабительных препаратов, одним из которых является пикосульфат натрия. На этапах лечения и реабилитации пациенту необходимо рекомендовать мероприятия по модификации образа жизни и рациона питания, лечебную физкультуру в соответствии с его физическими возможностями и клиническими рекомендациями по лечению запора.

Ключевые слова: длительная иммобилизация, толстая кишка, констипация, задержка стула, слабительные средства, пикосульфат

Для цитирования: Лазарева Ю.А., Егоров Д.В., Селивёрстов П.В. Функциональный запор у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата. *Медицинский совет*. 2023;17(8):182–187. <https://doi.org/10.21518/ms2023-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional constipation in patients with injuries of the musculoskeletal system

Yulia A. Lazareva, <https://orcid.org/0009-0000-6386-5739>, petrovaju@bk.ru

Denis V. Egorov, <https://orcid.org/0000-0002-3247-0600>, d.egorov@mail.ru

Pavel V. Seliverstov[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>, seliverstov-pv@yandex.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

This paper highlights the problem of functional constipation, its epidemiology, etiology, features of the clinical picture during prolonged immobilization in injured patients, and approaches to therapy. Stool retention in patients undergoing prolonged immobilization is an urgent medical problem, since it occurs in most of these patients. The paper presents a clinical example of managing a patient with an injury to the musculoskeletal system and functional constipation. Functional constipation is associated with a number of pathophysiological processes: genetic characteristics, lifestyle (lack of physical activity) and eating style characteristic of Western cultures (low intake of dietary fiber and water), intestinal movement disorders that can be caused by numerous causes (neurogenic factors, diseases of the endocrine glands, circulatory disorders in the intestinal vessels, taking certain medications), anatomical features (dolichosigma), as well as social factors (late awakening, morning rush, work in different shifts, changes in the usual living and working conditions) and psychological patient features. The possibilities of lifestyle modification in patients with injuries of the musculoskeletal system are very limited, and special attention should be paid to correcting nutrition and observing the drinking regimen. The key point in the treatment of functional constipation in such patients will be the appointment of stimulant laxatives, one of which is sodium picosulfate. At the stages of treatment and rehabilitation, the patient should be recommended measures for modifying lifestyle and nutrition, exercise therapy in accordance with his physical capabilities and clinical recommendations for the treatment of constipation.

Keywords: trauma, prolonged immobilization, large intestine, constipation, chair delay, laxatives, picosulfate








ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире с каждым годом растет количество людей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Запор является самым частым нарушением моторной функции кишечника и встречается у 14–48% населения всего мира. На сегодняшний день тенденция к росту распространенности хронического запора (ХЗ) отмечается повсеместно. Так, запором страдают все возрастные группы населения: дети, подростки, лица трудоспособного возраста, пожилые и старики [1–3].

Официальных эпидемиологических сведений федерального уровня в России по распространенности хронического функционального запора (ФЗ) нет. Учитывая некоторые региональные данные, можно прийти к выводу, что искомая цифра варьирует примерно на уровне распространенности ФЗ среди взрослого населения ведущих мировых держав – в пределах 12–19%. В азиатском регионе, где в силу культурных традиций питания до последнего времени у местного населения запор был относительно редким диагнозом, под напором урбанизации и изменений условий труда и жизни эта проблема стала встречаться чаще [4].

В клинических рекомендациях Научного общества гастроэнтерологов России предлагается рассматривать запор как удлинение интервалов между актами произвольной дефекации до 72 ч и более, сопровождающееся, как правило, комплексом симптомов в виде изменения формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал – I и II тип по Бристольской шкале (рис. 1)), ощущения неполного опорожнения кишечника, необходимости избыточного, нередко бесполезного натуживания, а также приобретающего характер зависимости

● **Рисунок 1.** Бристольская шкала формы кала
● **Figure 1.** Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Тип кала	Описание внешнего вида	Форма
Большое время транзита, до 100 ч	I Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	II В форме колбаски комковатой	
	III В форме колбаски с ребристой поверхностью	
	IV В форме колбаски или змеи, гладкий, мягкий	
	V Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
	VI Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Короткое время транзита, до 12 ч	VII Водянистый без твердых частиц	

приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, ручное пособие и т. п.). При хронобиологическом подходе к проблеме конституции, при котором дефекация рассматривается в качестве циркадианного (околосуточного) ритма организма человека, частота дефекации составляет не менее 7 регулярных актов в неделю. Условиями развития запора является невозможность (ситуационная), нежелание (подавление позывов) или неспособность (физиологическая) осуществления акта произвольной дефекации [5–8]. Одним из наиболее распространенных функциональных желудочно-кишечных расстройств является ФЗ [9, 10].

Под ФЗ следует понимать функциональное кишечное расстройство, при котором преобладают симптомы трудной, нечастой или неполной дефекации [11, 12]. Пациенты с ФЗ не должны соответствовать критериям синдрома раздраженного кишечника (СРК), хотя боль в животе и (или) его вздутие могут присутствовать, но не как преобладающие признаки. Начало симптомов должно быть не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза, и стабильные симптомы должны присутствовать в течение последних 3 мес. [13].

Диагностические критерии ФЗ включают [4]:

1) два или более из следующих показателей:

- затруднение при более чем 1/4 (25%) всех дефекаций;
- комковатый или твердый стул (I–II тип по Бристольской шкале (рис. 1) более чем в 1/4 (25%) всех дефекаций;
- чувство неполного опорожнения кишечника более чем в 1/4 (25%) всех дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции/закупорки более чем в 1/4 (25%) всех дефекаций;
- ручное вспоможение для облегчения более чем в 1/4 (25%) всех дефекаций (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна);
- менее трех самостоятельных опорожнений кишечника в неделю;

2) рыхлый стул редко присутствует без использования слабительных средств;

3) недостаточно критериев для постановки диагноза СРК.

При сборе анамнеза обязательно уточняют симптомы тревоги – красные флаги [14]:

- немотивированное уменьшение массы тела;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- наличие колоректального рака у родственников первой степени родства.

При физикальном и лабораторном обследовании к симптомам тревоги относятся:

- лихорадка;
- выявление органических изменений при пальпации брюшной полости;
- анемия;
- повышение скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоз;

■ скрытая или явная кровь в кале при отсутствии подтвержденного кровотечения вследствие геморроя или анальной трещины.

Среди инструментальных методов для уточнения диагноза применяют: рентгенологический метод определения времени транзита содержимого по толстой кишке, тест изгнания баллона, аноректальная манометрия, дефектография, электромиография сфинктеров, колоноскопия – при наличии симптомов тревоги. В алгоритм обследования может быть включена обзорная рентгенография брюшной полости, компьютерная томография, динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) таза [4].

ФЗ связан с рядом патофизиологических процессов (рис. 2): генетические особенности, образ жизни (низкая физическая активность) и стиль питания, характерный для стран западной культуры (малое потребление пищевых волокон и воды), двигательные нарушения функции кишечника, которые могут быть вызваны многочисленными причинами (неврогенные факторы, заболевания желез внутренней секреции, расстройства кровообращения в сосудах кишечника, прием некоторых лекарственных препаратов), анатомические особенности (долихосигма), а также социальные факторы (позднее пробуждение,

утренняя спешка, работа в разные смены, изменения привычных условий жизни и труда) и психологические особенности пациента [15, 16].

Традиционно считается, что повышение физической активности способствует уменьшению запоров. Между тем в многочисленных исследованиях не удалось доказать, что повышение физической активности приводит к уменьшению частоты запоров, а некоторые исследователи полагают, что физические упражнения в автономном режиме без использования других немедикаментозных методов лечения ХЗ недостаточно эффективны [17, 18].

Однако влияние низкой физической активности и (или) длительного постельного режима приводит к увеличению частоты запоров. Есть четкая связь гиподинамии с развитием запора; даже для молодых людей проведение более 8 ч в сидячем положении является фактором развития запора. В норме человек должен проходить в сутки от 8 до 10 км, это его нормальная функциональная активность, которая должна сопровождаться активностью кишечника [19, 20]. В терапии ХЗ необходимо учитывать гетерогенность патофизиологических механизмов их развития при индивидуальном подходе назначения слабительных препаратов у конкретной категории пациентов [21].

Для иллюстрации приведенных данных демонстрируем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

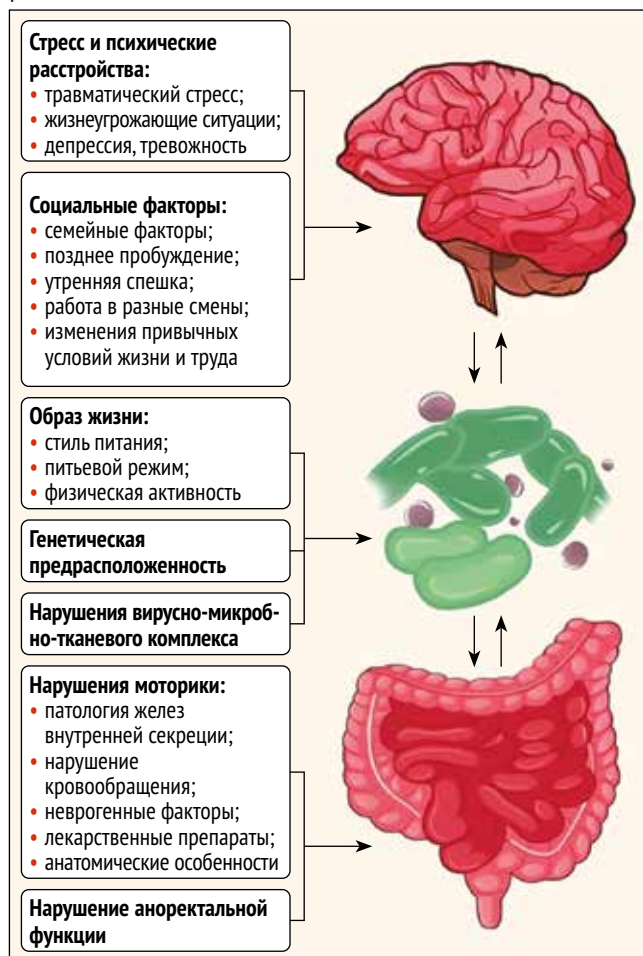
Пациент Г., 36 лет, находился на стационарном лечении в травматологическом отделении по поводу травмы нижних конечностей и костей таза. В связи с отсутствием самостоятельного стула с момента получения травмы на 12-е сутки консультирован гастроэнтерологом. На момент осмотра предъявляет жалобы на невозможность самостоятельного опорожнения кишечника и вздутие живота.

При поступлении в травматологическое отделение на 4-е сутки госпитализации в связи с отсутствием самостоятельного стула, необходимостью повторного оперативного вмешательства, после исключения признаков кишечной непроходимости (обзорная рентгенография органов брюшной полости) была назначена очистительная клизма. К лечению был добавлен препарат лактулозы в дозе 20 мл 2 раза в день, на фоне которого пациент отмечал усиление газообразования, появление чувства распиравания в животе; сохранялась необходимость постановки очистительных клизм каждые 3–4 дня. Форма стула – I–II тип по Бристольской шкале.

Пациент считает себя больным в течение последних 8 лет. Связывает появление проблем с кишечником (твердый фрагментированный стул, ощущение неполной эвакуации кишечника, частота стула 1–2 раза в неделю) со сменой места работы. В настоящее время работает водителем. Симптоматика нарастала постепенно. В первое время с помощью диеты (добавления в рацион кисломолочных продуктов, свеклы, яблок) корректировал регулярность стула. Год назад обратился к гастроэнтерологу. Был обследован (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопия,

● **Рисунок 2.** Патофизиологические факторы функционального запора

● **Figure 2.** Pathophysiological factors of functional constipation



фиброколоноскопия). Органическая патология была исключена, выставлен диагноз ФЗ, назначен препарат лактулозы 20 мл 2 раза в день, пробиотики, коррекция пищевого рациона, питьевой режим. Рекомендованное лечение оказало положительный эффект. Однако значительное ухудшение состояния отмечено после получения травмы.

Вредные привычки: курит, злоупотребление алкоголем отрицает. Эпидемиологический и инфекционный анамнез без особенностей. Наследственный анамнез: мать отмечает склонность к запорам. Аллергологический анамнез: непереносимости лекарственных средств и продуктов питания не отмечает.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Положение – вынужденное лежа на спине. Температура тела 36,6 °С. Масса тела 88 кг, рост 177 см. Индекс массы тела 28,1 кг/м², избыточного питания. Кожные покровы чистые, физиологического цвета и влажности. Тургор сохранен. Видимые слизистые влажные, розовые. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, 72 удара в мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, густо обложен светло-серым налетом по всей поверхности. Живот умеренно увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, подвздут, симметричный, при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации слепая кишка раздута, урчит, чувствительная; в проекции сигмовидной кишки – кишка плотная, до 3 см в диаметре, чувствительная. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Диагноз: ФЗ.

Учитывая анамнез пациента, клиническую картину, длительное вынужденное положение в постели, большой объем оперативного вмешательства и сопутствующую антибактериальную терапию, однообразное лечебное питание со сниженным количеством пищевых волокон, назначение нормализации питьевого режима и препаратов с гиперосмотическим слабительным действием (лактолоза), которые вызывают размягчение стула и увеличивают объем каловых масс, не достаточно для разрешения ФЗ, усугубленного вышеописанными обстоятельствами. Кроме того, побочное действие препарата – метеоризм – существенно влияет на самочувствие пациента.

Вынужденное длительное горизонтальное положение пациента с отсутствием обычной физической активности, препараты для наркоза, антибактериальной терапии и нестероидные противовоспалительные средства, невозможность полноценного самообслуживания, посттравматический стресс и болевой синдром, а также закономерное негативное воздействие на микробиоценоз кишечника создают благоприятную почву для усугубления клинических проявлений ФЗ у данного пациента. В настоящее время модификация образа жизни не представляется возможной, требуется назначение соответствующих клинической ситуации лекарственных препаратов.

При лечении запоров используются 4 группы препаратов, перечисленные в *таблице*.

Одной из групп препаратов, используемых для лечения запоров у длительно лежащих пациентов, являются

● **Таблица.** Классификация слабительных препаратов по механизму действия

● **Table.** Classification of laxatives based on their mechanism of action

Механизм действия	Препараты
Увеличивающие объем кишечного содержимого	Растительные и гидрофильные волокна: отруби, морская капуста, льняное семя, семя подорожника, агар-агар, псилиум
Размягчающие каловые массы	Минеральные масла: вазелиновое, касторовое
Осмотические слабительные	Солевые слабительные: сульфат магния. Синтетические дисахариды и спирты: сорбитол, маннитол, лактулоза, лактитол. Гидрофильные каллоиды: полиэтиленгликоль
Средства, раздражающие рецепторы кишечника и стимулирующие перистальтику	Производные антрихинонов: препараты сенны, крушина. Производные дифенилметана: бисакодил, пикосульфат натрия. Касторовое масло. Глицерин

раздражающие слабительные средства, в частности пикосульфат натрия.

На 14-е сутки пациенту был назначен препарат пикосульфат натрия (Регулакс) в дозе 30 капель перед сном в первые сутки и 25 капель в последующие 7 дней, на фоне которого на 2-е сутки появился самостоятельный стул с периодичностью 1 раз в два дня. При оценке по Бристольской шкале форма стула соответствовала III типу. Жалобы на метеоризм отсутствовали.

Пикосульфат натрия после бактериального расщепления в толстой кишке оказывает стимулирующее действие на слизистую, увеличивая перистальтику, способствует накоплению воды и электролитов в ее просвете. Этот механизм приводит к стимуляции акта дефекации, размягчению стула и уменьшению времени пассажа кишечного содержимого по кишечнику. Натрия пикосульфат, являясь слабительным средством, действующим на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс эвакуации содержимого из нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

В представленном клиническом случае достигнуть разрешения запора без подключения к терапии лекарственных средств не представлялось возможным у прооперированного после перенесенной травмы, длительно лежащего пациента с хроническим ФЗ в анамнезе, отягощенным гипотонией толстой кишки, в совокупности с приемом лекарственных средств (наркоз, обезболивающие и седативные), снижающих тонус и моторику кишечника, развившимся дисбактериозом кишечника после антибактериальной терапии и неполноценным (по пищевым волокнам и микронутриентам) питанием, физическими ограничениями, а также негативными психоэмоциональными переживаниями травмированного человека.

Одним из наиболее эффективных препаратов, по нашему мнению, в данной ситуации являлся натрия пикосульфат, который обладает доказанной эффективностью, отсутствием выраженных побочных эффектов и возможностью легкого подбора дозы для конкретного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЗ у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата, находящихся в условиях длительной иммобилизации, является актуальной медицинской проблемой, поскольку встречается у большинства таких пациентов. Возможности модификации образа жизни в таком случае сильно ограничены, и особое внимание необходимо обращать на коррекцию питания и соблюдение питьевого режима. Ключевым пунктом в лечении ФЗ у таких пациентов является назначение стимулирующих слабительных препаратов, одним из которых является пикосульфат натрия, оказывающий воздействие на патогенетические звенья ФЗ. С момента возможности расширения

двигательной активности (сначала в пределах постели, затем палаты и отделения) необходимость в приеме слабительных препаратов при соблюдении диетических рекомендаций и восстановлении двигательной активности кишечника постепенно снижается до полной отмены препарата. На последующих этапах лечения и реабилитации пациенту необходимо рекомендовать мероприятия по модификации образа жизни и рациона питания, лечебную физкультуру в соответствии с его физическими возможностями и клиническими рекомендациями по лечению запора.



Поступила / Received 20.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2023

Принята в печать / Accepted 07.04.2023

Список литературы / References

- Бочкарева Т.И. Адаптивная физическая культура в процессе реабилитации пациентов с хроническим атоническим запором. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2022;(11):51–57. Режим доступа: <https://lesgaft-notes.spb.ru/node/24538>.
Bochkareva T.I. Adaptive physical training during the rehabilitation of patients with chronic atonic constipation. *Uchenye Zapiski Universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2022;(11):51–57. (In Russ.) Available at: <https://lesgaft-notes.spb.ru/node/24538>.
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Маев И.В., Шентулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I. et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>.
- Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Голованова Е.В., Ардатская М.Д., Остроумова О.Д., Комиссаренко И.А. и др. Запоры у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(3):10–33. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33>.
Lazebnik L.B., Turkina S.V., Golovanova E.V., Ardatskaya M.D., Ostroumova O.D., Komissarenko I.A. et al. Constipation in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):10–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33>.
- Шемеровский К.А., Селиверстов П.В. Синдром брадиэнтерии в клинике внутренних болезней. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(12):53–61. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-53-61>.
Shemerovskii K.A., Seliverstov P.V. Bradienteria syndrome in the Internal Medicine clinic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(12):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-53-61>.
- Кокарев Ю.С. Ведение гериатрических пациентов с хроническими запорами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):163–171. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-163-171>.
Kokarev Yu.S. Management of geriatric patients suffering from chronic constipation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):163–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-163-171>.
- Сас Е.И., Гриневич В.Б. Сложный пациент. Ведение больных с резистентными запорами. *Медицинский совет*. 2019;(14):88–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-88-92>.
Sas E.I., Grinevich V.B. Difficult patient. Management of resistant constipation. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(14):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-88-92>.
- Давыдова А.Я., Помыткина Т.Е. Хронические запоры у пожилых пациентов: особенности терапии. В: *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново, 9–11 апреля 2019 г.* Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2019. С. 71–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41397830&pf=1>.
Davydova A.Ya., Pomytkina T.E. Chronic constipation in elderly patients: features of therapy. In: *Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology: materials of the 5th All-Russian scientific conference of students and young scientists with international participation, Ivanovo, April 9–11, 2019*. Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy; 2019, pp. 71–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41397830&pf=1>.
- Lindberg G., Hamid S.S., Malfertheiner P., Thomsen O.O., Fernandez L.B., Garisch J. et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation – a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):483–487. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31820fb914>.
- Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Хронический запор: от симптома к диагнозу и эффективной терапии. Алгоритм наших действий. *РМЖ*. 2016;(11):678–681. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskiy_zapor_ot_simptoma_k_diagnozu_i_effektivnoy_terapii_Algoritn_nashih_deystviy/.
Livzan M.A., Osipenko M.F. Chronic constipation: from a symptom to diagnosis and effective therapy. Our algorithm. *RMJ*. 2016;(11):678–681. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Hronicheskiy_zapor_ot_simptoma_k_diagnozu_i_effektivnoy_terapii_Algoritn_nashih_deystviy/.
- Шемеровский К.А. Донозологический подход к профилактике кишечной и внекишечной патологии. *Russian Biomedical Research*. 2019;2(1):50–56. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/407>.
Shemerovskiy K.A. Prenosological approach for prevention of intestinal and extraintestinal pathology. *Russian Biomedical Research*. 2019;2(1):50–56. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/407>.
- Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черемушкин С.В. Хронический запор: актуальность, проблемы и современные возможности лечения. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116–120. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94941>.
Kucheryaviy Yu.A., Andreev D.N., Cheremushkin S.V. Chronic constipation: actuality, problems and modern treatment options. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):116–120. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94941>.
- Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Шайдуллина С.Р., Березина Т.П., Юров А.Ю., Федорец В.Н. Зависимость регулярности циркадианного ритма дефекации от положения акрофазы этого ритма в околосуточном цикле. *Russian Biomedical Research*. 2020;4(1):31–34. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/553>.
Shemerovskiy K.A., Seliverstov P.V., Shaidullina S.R., Berezina T.P., Yurov A.Yu., Fedorets V.N. The dependence of circadian defecation rhythm regularity on the position of the rhythm's acrophase in the circadian cycle. *Russian Biomedical Research*. 2020;4(1):31–34. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research/article/view/553>.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
- Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Беляева А.А., Павлов М.В., Орлова Н.В., Атрошенко А.О. и др. *Хронический запор: методические рекомендации*. М.: Прима Принт; 2016. 52 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr.zap.pdf>.
Parfenov A.I., Indeikina L.Kh., Belyaeva A.A., Pavlov M.V., Orlova N.V., Atroshchenko A.O. et al. *Chronic constipation: guidelines*. Moscow: Prima Print; 2016. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr.zap.pdf>.
- Bharucha A.E., Dorn S.D., Lembo A., Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):211–217. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029>.
- Dukas L., Willett W.C., Giovannucci E.L. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1790–1796. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x>.

17. Chu H., Zhong L., Li H., Zhang X., Zhang J., Hou X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in china. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;532734. <https://doi.org/10.1155/2014/532734>.
18. Gao R., Tao Y., Zhou C., Li J., Wang X., Chen L. et al. Exercise therapy in patients with constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(2):169–177. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1568544>.
19. Branch R.L., Butt T.F. Drug-induced constipation. *Adverse Drug React Bull.* 2009;(257):987–990. <https://doi.org/10.1097/FAD.0b013e32833080d1>.
20. Enck P., Leinert J., Smid M., Köhler T., Schwille-Kiuntke J. Functional Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome in the General Population: Data from the GECCO Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;3186016. <https://doi.org/10.1155/2016/3186016>.
21. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Бочкарев М.В., Шайдуллина С.Р. Хронофизиологический механизм регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(5):150–153. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-150-153>.
- Shemerovsky K.A., Seliverstov P.V., Bochkarev M.V., Shaidullina S.R. Chronophysiological mechanism of the circadian rhythm Regularity of the intestine evacuation function. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(5):150–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-150-153>.

Информация об авторах:

Лазарева Юлия Анатольевна, преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; petrovaju@bk.ru

Егоров Денис Владимирович, к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; d.egorov@mail.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; seliverstov-pv@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia A. Lazareva, Lecturer of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; petrovaju@bk.ru

Denis V. Egorov, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; d.egorov@mail.ru

Pavel V. Seliverstov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; seliverstov-pv@yandex.ru

Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника

К.Н. Халаиджева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

В.Н. Дроздов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Е.В. Ших¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

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

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

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным функциональным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое поражает большое количество взрослого населения во всем мире и приводит к значительному снижению качества жизни. СРК ложится тяжелым бременем на пациентов, основная часть которых является работоспособным населением, а также врачей и систему здравоохранения. Патогенез данного заболевания является многофакторным и включает в себя ось «мозг – кишечник», нарушения со стороны иммунной функции слизистой оболочки, висцеральную гиперчувствительность, изменения моторики желудочно-кишечного тракта и микробного состава кишечника. Основываясь на том, что изменение перистальтики кишечника и висцеральная гиперчувствительность являются одними из ключевых факторов в патогенезе заболевания, применение спазмолитических препаратов в составе комплексной терапии является оправданным. Мебеверин – спазмолитический препарат миотропного действия, рекомендованный к применению у пациентов с СРК согласно Римским критериям IV пересмотра, а также клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Согласно имеющимся данным, мебеверин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный спазмолитик, применяемый для лечения пациентов с СРК. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий опыт эффективного применения препарата Мебеспалин ретард®. Пациентке с установленным диагнозом СРК с преобладанием запоров был рекомендован прием спазмолитика, а также модификация образа жизни – добавление продуктов, богатых клетчаткой, достаточный питьевой режим и увеличение физической активности. Уже через неделю после начала лечения пациентка отметила улучшение состояния: абдоминальные боли не беспокоили, стул нормализовался.

Ключевые слова: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, абдоминальный болевой синдром, патогенез, лечение, мебеверин

Для цитирования: Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2023;17(8):189–195. <https://doi.org/10.21518/ms2023-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of antispasmodic drugs in modern therapy of irritable bowel syndrome

Kseniya N. Khalaidzheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Vladimir N. Drozdov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Evgenia V. Shikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

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

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional disease of the gastrointestinal tract, affecting a large number of adults worldwide, and leads to a significant decrease in the quality of life. IBS places a heavy burden on patients, most of whom are able-bodied population, as well as doctors and the healthcare system. The pathogenesis of this disease is multifactorial and includes the brain-intestine axis, disorders of the immune function of the mucous membrane, visceral hypersensitivity, changes in the motility of the gastrointestinal tract, changes in the microbial composition of the intestine. Based on the fact that changes in intestinal motility and visceral hypersensitivity are among the key factors in the pathogenesis of the disease,

the use of antispasmodic drugs as part of complex therapy is justified. Mebeverin is a myotropic antispasmodic drug recommended for use in patients with IBS according to Rome IV Criteria, as well as clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia. According to available data, mebeverin has proven to be an effective and safe antispasmodic used to treat patients with IBS. The article presents a clinical case demonstrating the experience of effective use of the drug Mebespalin®. A patient with a diagnosis of IBS with a predominance of constipation is recommended to take an antispasmodic, as well as lifestyle modification – the addition of fiber-rich foods, sufficient drinking regime and increased physical activity. A week after the start of treatment, the patient noted an improvement in her condition – abdominal pain did not bother, the stool normalized.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract, abdominal pain syndrome, pathogenesis, treatment, mebeverin

For citation: Khalaidzheva K.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu. The place of antispasmodic drugs in modern therapy of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):189–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое, согласно современным диагностическим критериям, основанным на симптомах (Римские критерии IV пересмотра), характеризуется рецидивирующей болью в животе, связанной с изменением формы или частоты стула (запор, диарея или их сочетание), а также вздутием живота, возникающим в течение не менее 6 мес., и присутствием симптомов в течение последних 3 мес.

Существует 3 основных подтипа СРК:

- 1) СРК с преобладанием запоров (СРК-З) – более 25% стула, согласно Бристольской шкале, относятся к I или II типу и менее 25% дефекации – к VI или VII.
- 2) СРК с преобладанием диареи (СРК-Д): более 25% стула, согласно Бристольской шкале, относятся к VI или VII типу и менее 25% дефекаций – к I или II.
- 3) СРК со смешанным характером стула (СРК-С): более 25% дефекаций – I или II типа и более 25% дефекации – VI или VII типа по Бристольской шкале.
- 4) неклассифицированный СРК (СРК-Н): пациенты, соответствующие диагностическим критериям СРК, но изменения в дефекации которых невозможно точно отнести к вышеуказанным подтипам [1].

СРК негативно влияет на качество жизни (КЖ) и связан со значительными затратами для пациентов, системы здравоохранения и общества. С. Canavan et al. сообщают, что ежегодные общие прямые затраты здравоохранения на одного пациента составляют: в США – 742–7547 долларов США, в Великобритании – 90–316 фунтов стерлингов, во Франции – 567–862 евро, в Канаде – 259 долларов США, в Германии – 791 евро, в Норвегии – 2098 норвежских крон (262 евро) и в Иране – 92 доллара [2]. СРК – распространенное заболевание, которым страдают в среднем 11,2%, оно также чаще затрагивает людей моложе 50 лет, составляющих трудоспособную часть населения [3]. Затраты для промышленности на международном уровне из-за невыходов сотрудников на работу, связанных с СРК, оцениваются от 400 до 900 фунтов стерлингов на пациента в год [2].

При попытке определения влияния подтипа СРК на СРК-специфический опросник КЖ и его субшкалы выяснилось, что пациенты с СРК-Д и СРК-С имеют более низкое КЖ, чем пациенты с СРК-З [4]. СРК связан с высоким уровнем тревожных и депрессивных расстройств. G. Fond et al. в 2014 г. провели систематический обзор и метаанализ, включающий 885 пациентов, и пришли к выводу, что пациенты с СРК имели достоверно более высокие уровни тревоги и депрессии в сравнении с контрольной группой [5]. СРК также может оказывать серьезное влияние на отношения между пациентом и врачом, так как неэффективный контроль симптомов может снизить доверие к врачам и побудить пациента искать дополнительные мнения [6].

Патогенез данного заболевания является многофакторным и до конца не изучен. Важную роль в его развитии отводят двунаправленному нарушению связи между кишечником и мозгом. Кроме того, описаны нарушения со стороны иммунной функции слизистой оболочки, висцеральная гиперчувствительность (ВГ), изменения моторики ЖКТ, изменения микробного состава кишечника [7].

Как показано в нескольких исследованиях, у пациентов с СРК наблюдается нарушенный состав микробиоты, однако данная тема требует дальнейшего изучения для выявления общих закономерностей. Описано увеличение количества Firmicutes в основном за счет кластера Clostridium XIVa и Ruminococcaceae, а также снижение относительной численности Bacteroidetes, особенно Bifidobacteria у пациентов с СРК [8, 9]. В систематическом обзоре 2019 г., куда были включены 24 исследования, авторы пришли к выводу, что у пациентов с СРК повышен уровень бактерий семейств Enterobacteriaceae, Lactobacillaceae и Bacteroidales, тогда как Bifidobacterium, Faecalibacterium и Clostridiales был снижен по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [10]. Однако L.W. Hugerth et al. сообщают об отсутствии отчетливых признаков микробиоты СРК в случайной шведской популяции с участием 3556 людей. Отмечено, что расхождение между выборками было выше при СРК по сравнению с контрольной группой из той же выборки населения, но явного биомаркера СРК выявлено не было [11].

Неоднородность состава микробиоты у здоровых людей затрудняет идентификацию четкого микробного состава у пациентов с СРК. На состав микробиоты кишечника влияет множество факторов, таких как географическое положение, этническая принадлежность, выбор диеты, использование лекарств и патогены [12]. Все они затрудняют формулирование понятия о здоровой микробиоте. Тем не менее некоторые особенности считаются важными характеристиками: например, высокий уровень разнообразия, благоприятное количество бактерий, продуцирующих бутират, а также способность противостоять нарушениям, способствующим изменению состава, и свойство возвращаться к исходному составу после этого нарушения [12, 13]. И наоборот, при заболеваниях состав микробиоты часто связан со снижением микробного разнообразия и потерей типичного баланса между хозяином и микроорганизмами [13].

Имеются данные, что не только хозяин может общаться с микробиотой с помощью нейроактивных молекул, но и бактерии способны нарушать работу кишечника и мозга, высвобождая биологически активные молекулы через различные пути (гуморальные, эндокринные, иммунные, нейрональные). Микробы могут продуцировать различные нейроактивные молекулы: глутамат, норадреналин, дофамин, серотонин (5-НТ), γ -аминомасляную кислоту. Например, известно, что глутамат является возбуждающим нейротрансмиттером в центральной и периферической нервной системе, включая энтеральную, а изменение глутаматергической нейротрансмиссии оказывает влияние на ВГ и моторику кишечника и может являться потенциальной терапевтической мишенью в лечении СРК [14].

M. Luo et al. сообщают о повышенном содержании 5-НТ в крови пациентов с СРК [15]. A. C. Cremon et al. в своем исследовании отмечают, что у пациентов с СРК спонтанное высвобождение 5-НТ имело более высокий уровень вне зависимости от типа стула и было связано с количеством тучных клеток, а также выраженностью болей в животе, что может говорить о связи между повышенным высвобождением 5-НТ и развитием болей в животе при СРК [16]. Имеются данные о снижении уровня γ -аминомасляной кислоты у пациентов с СРК-Д [17].

ВГ – изменение восприятия внутренних органов в ответ на физиологические раздражители, например, на растяжение или сокращение, что можно описать как снижение порогового восприятия раздражителей, генерируемых ЖКТ. Обычно ВГ характеризуется аллодинией – повышением ноцицептивных восприятий в ответ на нормальные раздражители и гипералгезией – усилением болевых ощущений в ответ на воздействие раздражителей, вызывающих боль [18]. Повышение ВГ способствует развитию спазма гладкой мускулатуры или растяжению просвета кишечника, которые и формируют симптомы данного заболевания [19].

Учитывая тот факт, что изменение перистальтики кишечника и ВГ является одним из ключевых факторов в патогенезе заболевания, применение спазмолитиков

в составе комплексной терапии является патогенетически оправданным [20].

Положительный эффект в уменьшении болей в животе (58% пациентов, получавших спазмолитики, в сравнении с 46% пациентов, получавших плацебо) подтвержден в метаанализе, включавшем 22 исследования с участием 2333 пациентов [21].

ГРУППЫ СПАЗМОЛИТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В России с целью купирования болевого синдрома, обусловленного спазмом гладкой мускулатуры, обычно используют такие вещества, как гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, тримебутин, мебеверин [22].

Гиосцина бутилбромид – М-холиноблокатор, оказывающий с помощью ганглиоблокирующей и анти-мускариновой активности местное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов. T. Poynard et al. в метаанализе описали эффективность и превосходство гиосцина бутилбромида над плацебо в лечении пациентов с СРК [23].

Пинаверия бромид – спазмолитическое средство с миотропным и М-холиноблокирующим действием. Пинаверия бромид расслабляет структуры ЖКТ за счет специфического ингибирования притока Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы, находящиеся на поверхностных мембранах гладкомышечных клеток. Являясь производным четвертичного аммония, обладает низкой абсорбцией, что позволяет после перорального приема оставаться в ЖКТ и действовать избирательно без развития неблагоприятных системных побочных эффектов [24]. Эффективность пинаверия бромида была оценена в клиническом испытании с участием 1677 пациентов с СРК, получавших данный спазмолитик в сочетании с симетиком. В результате было отмечено улучшение частоты и консистенции стула у пациентов с СРК-З, СРК-Д и СРК-С, а также уменьшение болей и вздутия живота [25].

Тримебутин – спазмолитик, оказывающий влияние на периферические σ -, μ - и κ -опиоидные рецепторы, в том числе находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре на всем протяжении ЖКТ, а также оказывающий регулирующее действие на моторику ЖКТ без влияния на центральную нервную систему [26]. Тримебутин также подтвердил свою эффективность в лечении пациентов с СРК без развития каких-либо значительных побочных эффектов [27].

Широко известным и хорошо изученным представителем данной группы препаратов является мебеверин (Мебеспалин®) – бета-фенилэтиламиновое производное резерпина, которое специфически воздействует на гладкомышечные клетки без побочных эффектов, характерных для атропина. Мебеверин оказывает блокирующее действие на натриевые каналы, препятствует накоплению внутриклеточного кальция, а также выходу кальция из клетки [28, 29].

После приема внутрь мебеверин не обнаруживается в плазме, так как подвергается пресистемному гидролизу

в печени с образованием 3,4-диметоксибензойной (вератровой) кислоты и мебеверинового спирта. После однократного приема в течение 24 ч полностью выводится в виде метаболитов преимущественно с мочой. В небольших количествах может определяться в желчи.

Мебеспалин ретард® в дозе 200 мг благодаря своей оболочке обеспечивает длительное равномерное высвобождение, что позволяет использовать схему дозирования 2 раза в сутки, тем самым повышая приверженность пациентов к лечению.

Описанная в составе оболочки препарата гидроксипропилметилцеллюлоза является наиболее часто и успешно используемым гидрофильным материалом для пролонгированной доставки лекарств. Она не токсична, не зависит от pH среды, а также сильно набухает в воде. Все эти характеристики позволяют достичь замедленного высвобождения лекарственного средства [30, 31].

Несмотря на то что Мебеспалин® имеет показания для лечения боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с СРК, а также симптоматического лечения спазма органов ЖКТ (в том числе обусловленного органическими заболеваниями), а в составе оболочки также содержится макрогол 4000, применяемый в качестве слабительного [32], что позволяет сделать вывод о дополнительных преимуществах Мебеспалина при назначении при СРК с преобладанием запоров.

В клиническом исследовании с участием 12 пациентов с СРК (6 – с СРК-З, 6 – с СРК-Д) и 6 здоровых добровольцев (группа контроля) изучалось влияние на моторику тонкой кишки. В ходе исследования людям проводилась непрерывная 48-часовая амбулаторная регистрация моторной активности тонкой кишки и один низкокалорийный (400 ккал) и один высококалорийный (800 ккал) стандартный прием пищи, который выдавался каждые последующие 24 ч. Испытуемые получали вслепую таблетки плацебо в течение первых 24 ч, затем мебеверин 135 мг в течение вторых 24 ч. Исследователи пришли к выводу, что мебеверин в начальный период дозирования оказывал нормализующее действие на тонкую кишку при СРК, а также обладал прокинетической активностью, усиливая сократительную активность, а также вызывал спазмолитический эффект [33].

Уже в 1995 г. была описана эффективность данного спазмолитика у 60 пациентов с СРК, принимающих в течение 6 нед. мебеверин в чистом виде 135 мг, две капсулы три раза в день, или мебеверин пролонгированного действия 200 мг, две таблетки два раза в день: значительное улучшение наблюдалось через 6 нед. лечения как простой формой мебеверина, так и замедленного высвобождения. Количество побочных эффектов было минимальным [34].

C.L. Lu et al. в 2000 г. сравнивали эффективность пинаверия бромид (селективный блокатор кальциевых каналов) и мебеверина. В исследовании принял участие 91 пациент с СРК-Д. В результате сделан вывод об отсутствии различий по общему улучшению самочувствия,

улучшению частоты ежедневных дефекаций и консистенции стула в обеих группах, при этом также не наблюдалось значительных побочных эффектов [35].

Проводились клинические испытания, сравнивающие эффекты антагониста рецептора 5-HT₃ рамосетрона и мебеверина у 343 пациентов мужского пола с СРК-Д. Лечение проводилось в течение 4 нед. рамосетроном 5 мкг один раз в день или мебеверином 135 мг три раза в день. В результате оба препарата являлись одинаково эффективными в уменьшении боли, дискомфорта в животе и императивных позывов, а также в улучшении оценки формы и частоты стула при сравнении с исходным уровнем [36].

X. Hou et al. в 2014 г. провели проспективное обсервационное когортное исследование пациентов с СРК, диагностированным при помощи Римских критериев III пересмотра с участием 607 пациентов из четырех стран (Польша, Египет, Мексики и Китая), целью которого являлась оценка КЖ после 4 и 8 нед. лечения гидрохлоридом мебеверина или бромидом пинаверия. В результате ученые сообщают об улучшении КЖ, а также экономических показателей здоровья пациентов. За весь период лечения сократилось количество как проведенных в стационаре, так и пропущенных из-за болезни рабочих дней [37].

Учитывая многофакторный механизм развития данного заболевания, T. Kennedy et al. предложили в качестве дополнения к лечению мебеверином использование когнитивно-поведенческой терапии. В свое рандомизированное исследование авторы включили 149 пациентов с СРК средней или тяжелой степени, резистентных к лечению мебеверином, и пришли к выводу, что когнитивно-поведенческая терапия имела значительное первоначальное улучшение в отношении тяжести симптомов по сравнению с монотерапией мебеверином, при этом польза сохранялась через 3 и 6 мес. после лечения [38].

Эффективность мебеверина при СРК описана в недавнем (2022) систематическом обзоре, включавшем 22 исследования, в том числе 19 рандомизированных. Авторы статьи проводили поиск информации с января 1965 по январь 2021 г. Помимо спазмолитического действия, некоторые исследования продемонстрировали уменьшение вздутия живота, а также частоты и консистенции стула. Также в очередной раз подчеркнут тот факт, что мебеверин обладает хорошим профилем безопасности. Нежелательные явления встречались редко, и авторы в основном связывают их с симптомами СРК [39].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Авторы настоящей статьи имеют собственный опыт эффективного применения препарата Мебеспалин ретард®, который можно продемонстрировать следующим клиническим случаем.

Пациентка М., 38 лет, обратилась с жалобами на схваткообразные боли в животе, вздутие живота, которые

беспокоят в течение последних 6 мес., возникают 2–3 раза в неделю; задержку стула более 3 дней. Стул обычно самостоятельный, I–II тип по Бристольской шкале, в отдельных случаях пациентка ставит себе клизму. После отхождения газов и стула боли в животе уменьшаются.

При осмотре живот несколько вздут, при пальпации болезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Сигмовидная кишка при пальпации болезненная, в виде плотного тяжа.

При обследовании: клинический анализ крови: гемоглобин 139 г/л, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 12 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 70 г/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, холестерин 4,5 ммоль/л, креатинин 73 мкмоль/л, С-реактивный белок 5,1 мг/л. Анализ кала на гемоглобин отрицательный, фекальный кальпротектин менее 30 мкг/г.

Колоноскопия: толстая кишка осмотрена полностью. При прохождении сигмовидной кишки отмечается ригидность и болезненность. Тонус сфинктеров повышен, между сфинктерами на всем протяжении кишка вялая, растянутая, провисающая в поперечном отделе, с жидким содержимым, которое свободно эвакуируется отсосом. Патологических и воспалительных изменений слизистой не обнаружено, сосудистый рисунок сохранен на всем протяжении.

Заключение: спастический колит с явлениями гипокинезии.

На основании жалоб и результатов обследования пациентке выставлен диагноз СРК-3.

Назначено лечение:

1) регулярное питание: модификация диеты с увеличением продуктов, богатых клетчаткой, и объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л в сутки;

2) увеличение физической активности, лечебная физкультура;

3) мебеверин (Мебеспалин ретард®) 200 мг таблетки пролонгированного действия 2 раза в день за 20–30 мин перед едой.

Прием гастроэнтеролога через 1 нед. терапии: пациентка отмечает улучшение состояния, боли за прошедшую неделю не беспокоили, стул один раз в 2 дня III типа по Бристольской шкале.

Прием гастроэнтеролога через 2 мес. после начала терапии: боли не беспокоят, стул регулярный ежедневный III типа по Бристольской шкале без патологических примесей.

Заключение по данному клиническому случаю: продемонстрирован положительный опыт применения Мебеспалина ретард® при лечении СРК, сопровождающегося спастическим компонентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность, эффективное лечение СРК все еще является трудной задачей. Мебеверин (Мебеспалин®) является спазмолитиком миотропного действия и оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, при этом не влияя на нормальную перистальтику кишечника. Также следует обратить внимание на высокий профиль безопасности данного препарата. Согласно последним данным в изучении патогенеза СРК, применение Мебеспалина® в схемах лечения пациентов является патогенетически обоснованным.

Поступила / Received 20.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023
Принята в печать / Accepted 12.04.2023

Список литературы / References

- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M. Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.E5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023–1034. <https://doi.org/10.1111/apt.12938>.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
- 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.8103>.
- Fond G., Loundou A., Hamdani N., Boukouaci W., Dargel A., Oliveira J. et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(8):651–660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>.
- Casiday R.E., Hungin A.P., Cornford C.S., de Wit N.J., Blell M.T. GPs' explanatory models for irritable bowel syndrome: a mismatch with patient models? *Fam Pract*. 2009;26(1):34–39. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmn088>.
- Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Simrén M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–176. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>.
- Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J. et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):278–287. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.427>.
- 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>.
- Hugerth L.W., Andreasson A., Talley N.J., Forsberg A.M., Kjellström L., Schmidt P.T. et al. No distinct microbiome signature of irritable bowel syndrome found in a Swedish random population. *Gut*. 2020;69(6):1076–1084. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318717>.
- Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
- Sommer F., Anderson J.M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10):630–638. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.58>.
- Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1482. <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>.
- Luo M., Zhuang X., Tian Z., Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01577-5>.
- Cremon C., Carini G., Wang B., Vasina V., Cogliandro R.F., De Giorgio R. et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1290–1298. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.86>.
- Aggarwal S., Ahuja V., Paul J. Dysregulation of GABAergic Signaling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):422–430. <https://doi.org/10.5056/jnm17100>.

18. Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):558–574. <https://doi.org/10.5056/jnm16001>.
19. Gros M., Gros B., Mesonero J.E., Latorre E. Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3429. <https://doi.org/10.3390/jcm10153429>.
20. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6031–6043. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>.
21. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD003460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
23. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A. et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
24. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355–261. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x>.
25. Christen M.M.O., Tassignon J.P. Pinaverium bromide: A calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract. *Drug Dev Res.* 1989;(18):101–112. <https://doi.org/10.1002/ddr.430180202>.
26. López-Alvarenga J.C., Sobrino-Cossio S., Remes-Troche J.M., Chiu-Ugalde J., Vargas-Romero J.A., Schmulson M. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100mg plus simethicone 300mg po bid. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(1):21–27. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.10.003>.
27. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019;65(3):229–238. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.19.02567-4>.
28. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(2):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.04.002>.
29. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Eur J Pharmacol.* 1987;138(3):367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4).
30. Greenslade F.C., Scott C.K., Newquist K.L., Krider K.M., Chasin M. Heterogeneity of biochemical actions among vasodilators. *J Pharm Sci.* 1982;71(1):94–100. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710123>.
31. Rosenzweig O., Lavy E., Gati I., Kohen R., Friedman M. Development and in vitro characterization of floating sustained-release drug delivery systems of polyphenols. *Drug Deliv.* 2013;20(3-4):180–189. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.801532>.
32. El Nabarawi M.A., Teaima M.H., Abd El-Monem R.A., El Nabarawy N.A., Gaber D.A. Formulation, release characteristics, and bioavailability study of gastroretentive floating matrix tablet and floating raft system of Mebeverine HCl. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1081–1093. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S131936>.
33. Chassagne P., Ducrotte P., Garnier P., Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429–439. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0762-6>.
34. Evans P.R., Bak Y.T., Kellow J.E. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(5):787–793. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x>.
35. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A., Rosillon D., Hendrickx B., Ceuppens M. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 1995;20(5):277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1995.tb00663.x>.
36. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y., Chang S.S., Kang L.J., Lu R.H., Lee S.D. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(8):925–930. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x>.
37. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K., Huh K.C., Lee O.Y., Lee J.S. et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1098–1104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x>.
38. Hou X., Chen S., Zhang Y., Sha W., Yu X., Elsayah H. et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):783–793. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0233-y>.
39. Kennedy T., Jones R., Darnley S., Seed P., Wessely S., Chalder T. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;331(7514):435. <https://doi.org/10.1136/bmj.38545.505764.06>.
40. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Rydzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(4):1044. <https://doi.org/10.3390/jcm11041044>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Дроздов

Концепция и дизайн исследования – В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва

Написание текста – К.Н. Халаиджева, В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва

Сбор и обработка материала – К.Н. Халаиджева

Обзор литературы – К.Н. Халаиджева

Перевод на английский язык – К.Н. Халаиджева

Анализ материала – Е.В. Ших

Статистическая обработка – В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, К.Н. Халаиджева

Редактирование – С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших

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

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir N. Drozdov

Study concept and design – Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova

Text development – Kseniya N. Khalaidzheva, Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova

Collection and processing of material – Kseniya N. Khalaidzheva

Literature review – Kseniya N. Khalaidzheva

Translation into English – Kseniya N. Khalaidzheva

Material analysis – Evgenia V. Shikh

Statistical processing – Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova, Kseniya N. Khalaidzheva

Editing – Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh

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

Информация об авторах:

Халаиджева Ксения Николаевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozдов@yandex.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetasurebrova@mail.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Khalaidzheva, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozдов@yandex.ru

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

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetasurebrova@mail.ru

Неинвазивная оценка активности язвенного колита при выборе режима лечения

С.И. Пиманов✉, <https://orcid.org/0000-0001-6067-3600>, pimanovs@tut.by

Е.А. Дикарева, <https://orcid.org/0000-0002-4928-8864>, ruselikelena@mail.ru

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; 210023, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, д. 27

Резюме

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости язвенным колитом. Цель работы состояла в анализе литературных данных о современных особенностях лечения язвенного колита, а также в представлении собственных результатов и случаев из практики. Основным лекарственным средством для поддержания ремиссии и нередко ее индукции у пациентов с язвенным колитом остается месалазин. В настоящее время характер лечения язвенного колита определяется целевым уровнем ремиссии. Известен факт наступления эндоскопической ремиссии значительно позже субъективного клинического улучшения. В последние годы это положение было дополнено доказательствами отставания гистологической, лабораторной (фекальный кальпротектин) и трансмуральной ремиссии от эндоскопической. Появляется все больше доказательств того, что длительность и качество ремиссии зависят от глубины ремиссии. При использовании ультразвукового исследования не представляет сложности по параметрам стенки кишки экстренно оценить активность и распространенность воспаления. В совокупности с уровнем фекального кальпротектина эта информация может быть ключевой для выбора индукционного, эскалационного, поддерживающего или деэскалационного варианта лечения. Разумеется, эндоскопическое исследование с биопсией толстой кишки остается необходимым плановым компонентом ведения пациента с язвенным колитом. Приведено три случая из практики, в которых достижение трансмуральной ремиссии осуществлялось при лечении месалазином. Наглядно продемонстрирована возможность мониторингирования активности воспалительного процесса и его распространенности в толстой кишке с помощью ультразвукового исследования кишечной стенки. По результатам нашего исследования установлено, что при высокой активности заболевания по шкале доплеровского картирования стенки толстой кишки (Limberg 4) у всех пациентов регистрировался эрозивно-язвенный процесс по результатам эндоскопического исследования (Мейо 3). Выявление на эхограмме нормальной стенки кишки во всех случаях сопровождалось отсутствием эндоскопической активности (Мейо 0) или ее минимальными проявлениями (Мейо 1).

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, месалазин, эндоскопическая ремиссия, гистологическая ремиссия, трансмуральная ремиссия, кальпротектин, ультразвуковая диагностика

Для цитирования: Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Неинвазивная оценка активности язвенного колита при выборе режима лечения. *Медицинский совет.* 2023;17(8):196–208. <https://doi.org/10.21518/ms2023-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-invasive assessment of ulcerative colitis activity when choosing a treatment regimen

Sergey I. Pimanov, <https://orcid.org/0000-0001-6067-3600>, pimanovs@tut.by

Elena A. Dikareva, <https://orcid.org/0000-0002-4928-8864>, ruselikelena@mail.ru

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus

Abstract

In recent decades, there has been a steady increase in the incidence of ulcerative colitis worldwide. The purpose of the work was to analyze the literature data on modern features of the treatment of ulcerative colitis, as well as to present our own results and cases from practice. Mesalazine remains the mainstay of remission and often its induction in patients with ulcerative colitis. Currently, the nature of the treatment of ulcerative colitis is determined by the target level of remission. The fact of the onset of endoscopic remission is known to occur much later than subjective clinical improvement. In recent years, this provision has been supplemented by evidence of a delay in histological, laboratory (fecal calprotectin) and transmural remission from endoscopic. There is increasing evidence that the duration and quality of remission depends on the depth of remission. When using ultrasound, it is not difficult to urgently assess the activity and prevalence of inflammation by the parameters of the intestinal wall. Together with the level of fecal calprotectin, this information may be key to the choice of induction, escalation, maintenance or de-escalation treatment options. Of course, endoscopic examination with colon biopsy remains a necessary planned component of the management of a patient with ulcerative colitis. There are 3 cases from practice in which the achievement of transmural remission was carried out during the treatment with mesalazine. The possibility of monitoring the activity of the inflammatory process and its prevalence in the colon with the help of ultrasound examination of the intestinal wall has been clearly demonstrated. According to the results of our study, it was found that with a high activity of the disease according to the scale of Doppler mapping of the colon wall (Limberg 4), an erosive-ulcerative process was recorded in all patients according

to the results of endoscopic examination (Mayo 3). Detection of the normal intestinal wall on the echogram in all cases was accompanied by the absence of endoscopic activity (Mayo 0) or its minimal manifestations (Mayo 1).

Keywords: inflammatory bowel disease, mesalazine, endoscopic remission, histological remission, transmural remission, calprotectin, ultrasound diagnostics

For citation: Pimanov S.I., Dikareva E.A. Non-invasive assessment of ulcerative colitis activity when choosing a treatment regimen. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(8):196–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-135>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается неуклонный рост регистрации случаев воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), среди которых язвенный колит (ЯК) является наиболее часто встречающейся нозологией [1]. Вклад в эту тенденцию бесспорно вносят улучшение качества диагностики заболевания и, вероятно, его истинная экспансия. Как сказано в последних рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России, принятых с незначительными изменениями МЗ РФ в 2020 г., ЯК – это хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки, однако этиология патологического процесса остается неизвестной [2, 3]. Сложность патогенеза, значительное разнообразие клинического течения ЯК и расширяющийся в последние годы фармакотерапевтический арсенал требуют доказанного, более персонализированного подхода к диагностике особенностей заболевания для оптимального выбора лекарственного средства (ЛС), его дозировки и длительности применения.

Медикаментозная терапия ЯК включает индукцию ремиссии при активной стадии заболевания, а в последующем – поддержание ремиссии. Протоколы (режимы) лечения ЯК достаточно детально разработаны и зависят прежде всего от активности воспаления и распространенности процесса [3–6]. Базисным ЛС в лечении ЯК остается месалазин (5-аминосалициловая кислота – 5-АСК), причем особенности дозировки и длительность лечения неоднократно обсуждались [7–12]. Основной целью лечения ЯК является достижение стойкой бесстероидной ремиссии, а также профилактика осложнений, предупреждение возможности хирургического лечения, канцеропревенция и улучшение качества жизни [8].

Несмотря на наличие достаточно детальных международных и национальных рекомендаций по лечению ЯК, ряд особенностей терапии неясен и продолжает активно дискутироваться экспертами. Это касается как концептуальных положений по выбору цели лечения, критериев ремиссии, так и возможностей применения доступных в клинической практике методов неинвазивной диагностики, которые могут помочь гастроэнтерологу быстро принять решение при выборе лечения [13].

Цель работы состояла в анализе литературных данных о современных особенностях лечения ЯК, связанных с понятиями клинической, лабораторной, эндоскопической, гистологической и трансмуральной ремиссии

заболевания, а также в представлении собственных результатов, касающихся возможностей применения диагностического подхода, включающего определение кальпротектина и проведение ультразвукового исследования кишечной стенки в реальной клинической практике для решения проблем, связанных с оценкой эффективности индукционной и поддерживающей терапии.

Осуществлялся анализ литературных источников, выявленных в базе данных PubMed.gov с 2012 г. по февраль 2023 г. с использованием ключевых слов «inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, mesalazine, remission induction, faecal calprotectin, clinical and endoscopic remission, histological healing, histologic remission, mucosal healing, transmural healing, transmural remission; intestinal ultrasound, treat-to-target», а также аналогичный поиск производился по соответствующим русскоязычным терминам в различных базах данных, включая elibrary.ru, периодическую литературу и другие публикации.

Фрагмент статьи, касающийся собственных данных, основан на результате обследования 42 больных ЯК, причем все они наблюдались в динамике в процессе лечения на протяжении 0,5–6 лет. Кроме общепринятых методов клинического, лабораторного, эндоскопического и морфологического исследования, а также определения индекса Мейо, использовалось чрескожное ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника (интестинальная эхография). УЗИ толстой кишки выполняли на аппарате «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) конвексным 4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками по стандартной методике [14–16]. Оценка уровня кальпротектина в кале осуществлялась на автоматическом иммунохимическом анализаторе Quantum Blue Reader (производитель BUNLMANN Laboratories AG, Швейцария). Лечение осуществлялось на основе общепринятых протоколов, в качестве месалазина использовался препарат Месакол®.

ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА. НОВОЕ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Индукция ремиссии осуществляется при высокой активности ЯК (при тяжелой атаке) и включает применение глюкокортикостероидов (ГКС) или генно-инженерных биологических препаратов в соответствии с рекомендациями РГА и Ассоциации колопроктологов России, а также международными европейскими консенсусами [3, 4, 6, 17]. Длительность применения ГКС не должна превышать 3 месяцев. Также возможно присоединение азатиоприна, реже – меркаптопурина. В американских рекомендациях

в последние годы наметился более агрессивный подход с применением биологической терапии как первой линии индукции ремиссии даже при умеренной тяжести колита [5].

Несмотря на интенсивные поиски новых ЛС, в том числе «малых молекул» и биологической терапии, практически всегда для лечения ЯК используется месалазин [3, 12, 17]. При проктитах упор делается на применение местных форм месалазина и топических ГКС, но при их неэффективности или тяжелом течении заболевания переходят на препараты системного действия, принимаемые внутрь.

Наиболее часто в практике гастроэнтеролога и врача-терапевта встречаются пациенты со среднетяжелым проктосигмоидитом, левосторонним и тотальным поражением толстой кишки. Как указано в «Проекте рекомендаций РГА и Ассоциации колопроктологов России», данной группе пациентов при первой атаке или рецидиве рекомендовано назначение перорального месалазина 3,0–4,8 г/сут в комбинации с 5-АСК в клизмах 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) [2]. Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При улучшении клинической симптоматики и положительной лабораторной динамике терапия продолжается до 6–8 недель [2]. В принятой МЗ РФ версии «Рекомендаций» конкретизация пероральной дозировки отсутствует, однако указывается, что при среднетяжелой атаке левостороннего и тотального язвенного колита месалазин следует назначать в максимальной терапевтической дозе в соответствии с инструкциями к препаратам в комбинации с 5-АСК в клизмах 4 г/сут для достижения ремиссии [3].

Необходимость применения внутрь высоких доз месалазина (≥ 2 г/сут) при индукции ремиссии легкой и умеренной активности ЯК указана в последних рекомендациях Европейской организации по борьбе с болезнью Крона и колитом (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) 2022 г. [6]. В этом же руководстве поддержание ремиссии для легкого и умеренно активного колита предусматривает также применение перорально месалазина в дозе ≥ 2 г/сут. В соответствии с рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов (2019 г.) при обострении ЯК на фоне лечения препаратами 5-АСК следует осуществить эскалационную терапию, т. е. увеличить дозу внутрь до 4,0–4,8 г/сут и использовать клизмы с месалазином [4]. Серия рандомизированных исследований ASCEND, в которых оценивалось лечение ЯК, убедительно доказала преимущество в достижении ремиссии и ее продолжительности при использовании высокой пероральной суточной дозы месалазина, равной 4,8 г/сут [4, 18]. Как указано в рекомендациях ECCO 2023 г., у беременных женщин применение месалазина не повышает риск каких-либо неблагоприятных воздействий на плод [19].

Ведущие российские специалисты в области ВЗК также отмечают необходимость применения для индукции ремиссии легкого или среднетяжелого ЯК высоких доз месалазина, составляющих обычно 4,5–4,8 г/сут [7–11]. Месалазин оказывает терапевтический эффект путем локальной топической активности в слизистой оболочке

кишки, поэтому эффективность препарата зависит от pH-зависимой оболочки таблетки или капсулы. Подчеркивается, что Месакол® имеет специальное pH-зависимое кишечнорастворимое покрытие оболочки, что обеспечивает высокую внутрикишечную концентрацию лекарственного средства в толстой кишке (до 79%) и низкую системную абсорбцию (10%) [11].

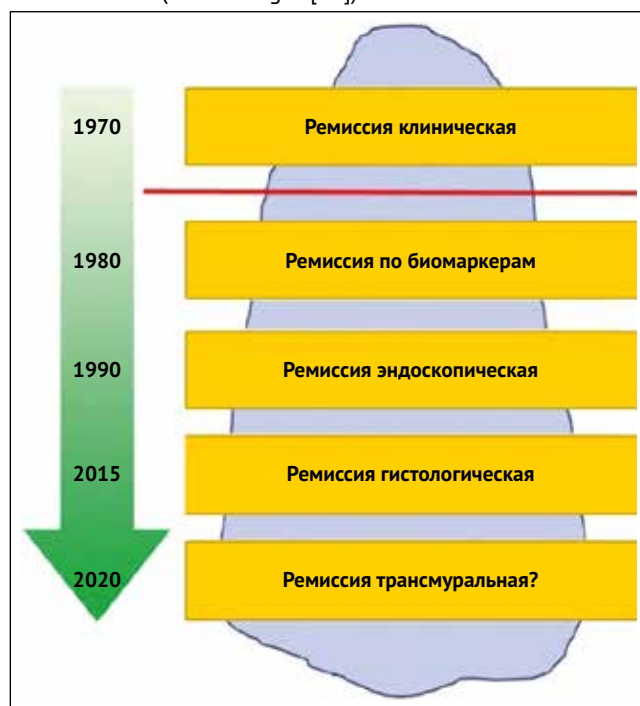
СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ. КАКУЮ ЦЕЛЬ ВЫБРАТЬ?

Целевое лечение, или «лечение до достижения цели» (treat-to-target, T2T), – это известная концепция лечения хронических заболеваний, направленная на предотвращение повреждения органов и сохранение их функции при условии достижения определенных целевых характеристик. Концепция T2T была испытана и подтверждена при многих хронических терапевтических заболеваниях и состояниях, таких как гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия и разнообразная ревматологическая патология [20].

Разумеется, лечение до достижения наиболее близкой и понятной цели – клинической ремиссии заболевания – является естественным стремлением врачей на протяжении всей истории медицины. Несколько десятилетий назад было установлено, что при лечении ВЗК клиническая ремиссия предшествует исчезновению эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки кишечника, выявляемой при эндоскопии (рис. 1). Особенно демонстративно такая закономерность наблюдалась при болезни Крона (БК): при наличии клинической ремиссии

● **Рисунок 1.** Эволюция цели лечения воспалительных заболеваний кишечника (с изменениями [13])

● **Figure 1.** Evolution of the goal of treating inflammatory bowel disease (with changes [13])



после курса индукционной терапии ГКС только 29% пациентов имели эндоскопическую ремиссию [21]. Аналогичная ситуация при клинической ремиссии касается серологических маркеров, среди которых поначалу использовался такой показатель, как С-реактивный белок (СРБ), а затем более специфичный показатель воспаления кишечной стенки – фекальный кальпротектин. В свою очередь, наличие эндоскопической ремиссии не гарантирует отсутствие клинической симптоматики. Так, в рандомизированном исследовании SONIC у половины пациентов, получавших азатиоприн и/или инфликсимаб, при достижении клинической ремиссии имелись эндоскопические и/или лабораторные признаки активной БК, в то время как у других пациентов с нормальной визуальной картиной и нормальными значениями СРБ сохранялись клинические симптомы [22].

В настоящее время критерием достижения ремиссии в большинстве рекомендаций и национальных протоколов считается эндоскопическое заживление, т. е. отсутствие на кишечной слизистой видимых макроскопических воспалительных изменений, прежде всего язв и эрозий [3, 4]. Если в российских рекомендациях приведена именно такая формулировка, которая формально предполагает отсутствие изменений на уровне Мейо 1 по эндоскопической шкале, т. е. не должно быть даже легкой гиперемии и ослабления сосудистого рисунка [3], то в руководстве Британского общества гастроэнтерологов для эндоскопической ремиссии допускается наличие характеристик Мейо 1, хотя и подчеркивается, что этот вопрос остается спорным [4]. В реальной клинической практике под эндоскопической ремиссией нередко понимают репарацию эрозивно-язвенных поражений и отсутствие контактной кровоточивости, т. е. исключение эндоскопических уровней Мейо 2 и Мейо 3. Неудовлетворенность таким обширным пониманием эндоскопической ремиссии ЯК с учетом ассоциированных негативных результатов катамнеза привела в последние годы к предложению более строгого подхода к оценке эндоскопической ремиссии. Предлагается наличие эндоскопических характеристик Мейо 1 после лечения ЯК расценивать как улучшение, а Мейо 0 – как эндоскопическую ремиссию [23]. Можно отметить, что репарация язв при сохраняющейся контактной кровоточивости – положительная эндоскопическая динамика, т. е. переход с уровня Мейо 3 на Мейо 2 – также является улучшением. Таким образом, вышеизложенное предложение не является однозначным.

В свою очередь эндоскопическая ремиссия наступает при ВЗК раньше, чем гистологическая [13]. Достижение гистологической ремиссии пока не постулируется как официальная цель лечения в текущей клинической практике из-за сложностей повсеместной реализации такого подхода [3–6, 24]. В то же время в руководстве Британского общества гастроэнтерологов 2019 г. отмечается, что гистологическая ремиссия как цель лечения начала использоваться в клинических исследованиях. Имеются также данные о прогностических преимуществах достижения гистологической ремиссии при ВЗК с целью снижения риска колоректального рака в будущем [25]. Появляется

все больше доказательств того, что сохранение гистологического воспаления является предиктором будущих обострений, отсутствия устойчивой ремиссии, необходимости кортикостероидов и колэктомии. Еще в 2014 г. был опубликован большой обзор англо-канадских авторов с доказательствами необходимости использования в качестве цели лечения ВЗК гистологической ремиссии слизистой оболочки толстой кишки [26]. Вместе с тем, в 2019 г. британские эксперты в связи с рядом аспектов сочли доказательства необходимости достижения при лечении ВЗК гистологической ремиссии недостаточными, а сложность перехода на новую парадигму цели лечения ВЗК высокой [4]. За годы, прошедшие после публикации британских рекомендаций, появились новые исследования, которые продемонстрировали более благоприятное течение ВЗК в случае достижения гистологической ремиссии [27]. Более того, оказалось, что гистологическая ремиссия предшествует трансмуральной [13]. Трансмуральная ремиссия предполагает нормализацию всех слоев кишечной стенки, включая слизистую оболочку, подслизистый слой, серозу и окружающую клетчатку [28].

Проблема определения цели при лечении ВЗК является не академической, а сугубо практической, т. к. длительность и качество ремиссии определяются ее глубиной. Как отмечает группа международных экспертов, при отсутствии жалоб пациента с ВЗК субклиническое воспаление часто сохраняется, что приводит к прогрессирующему структурному повреждению и потенциально инвалидизирующим осложнениям [24]. Доказательство отсутствия структурной ремиссии, несмотря на положительную динамику по субъективным ощущениям пациента обычно требует эскалации терапии, а стойкое улучшение, подтвержденное визуально и морфологически, позволяет провести деэскалацию лечения.

Вместе с тем оцениваемая по результатам биопсии гистологическая ремиссия не означает глубинную морфологическую ремиссию стенки кишки. Почти у каждого четвертого пациента с эндоскопической ремиссией были обнаружены признаки трансмурального воспаления [29]. Эндоскопическая ремиссия также может недостаточно отражать трансмуральное, перекишечное или экстрамуральное воспалительное бремя БК. Доказано, что при БК трансмуральная ремиссия является более точным предиктором благоприятных отдаленных результатов, чем эндоскопическая. Отдаленные результаты включали клиническую ремиссию без стероидов, эскалацию лечения, госпитализацию и хирургическое вмешательство [30]. Перечисленные новые положения по трансмуральной ремиссии как наиболее значимому показателю исчезновения активного процесса обоснованы в первую очередь для БК [31], однако с каждым годом увеличивается количество исследований, подтверждающих эти закономерности для ЯК [13]. В обсуждении результатов исследования STRIDE II указывается, что трансмуральное заживление при БК и гистологическое заживление при ЯК не являются на сегодняшний день формальными целями, закрепленными в согласительных документах, но их следует рассматривать как показатели глубины ремиссии [32].

Недавно выдвинута концепция «treat-to-clear», что означает лечение ВЗК до получения клинической, эндоскопической, лабораторной (фекальный кальпротектин), гистологической и трансмуральной ремиссии с целью остановки скрытого прогрессирования заболевания и получения длительного отсутствия рецидивов [27]. Для оценки трансмуральной ремиссии используются методы визуализации: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и УЗИ, причем по диагностическим возможностям при ВЗК все 3 метода считаются примерно равноценными, а с учетом доступности и стоимости предпочтение отдается ультразвуковой диагностике [33, 34]. В последних исследованиях по оценке трансмуральной ремиссии МРТ и УЗИ кишечника или интестинальное УЗИ (ИУЗИ) рассматриваются как примерно равные по возможностям [35]. Термин ИУЗИ (intestinal ultrasound – IUS) является общепринятым в англоязычной литературе.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

В последнее десятилетие были опубликованы многочисленные международные рекомендации, регламентирующие методику и возможности ИУЗИ [14, 36–39]. Количество публикаций по ИУЗИ в базе данных PubMed растет с каждым годом. Известно применение ИУЗИ при диагностике острого аппендицита, дивертикулита, ВЗК, рака толстой кишки, псевдомембранозного колита и других заболеваний кишечника [15, 16, 40–43]. Разумеется, заменить эндоскопический метод с биопсией невозможно, однако при высокой активности ВЗК колоноскопия не показана, а при очень высокой активности – противопоказана, поэтому получение информации о состоянии стенки кишки неинвазивными методами является приоритетным направлением в современной медицине. Благодаря совершенствованию технических возможностей аппаратуры и проведенным клиническим исследованиям эхография устойчиво занимает свою диагностическую нишу, обладая

уникальной возможностью визуализации стенки кишки, что необходимо для оценки трансмуральной ремиссии [16, 36].

При ИУЗИ учитываются 4 группы признаков:

- 1) кишечная стенка (толщина, стратификация по слоям, протяженность, локализация);
- 2) функция (диаметр просвета, содержимое, изменение при компрессии датчиком, перистальтика);
- 3) прилежащие структуры (абсцесс, свищи, мезентериальная жировая ткань, лимфатические узлы, свободная жидкость);
- 4) характер кровотока по данным доплеровского картирования в кишечной стенке.

Возможно применение новых методик УЗИ кишки (контрастирование, эластография). Если ультразвуковая визуализация прямой кишки ограничена, можно использовать трансперинеальный чрескожный доступ или применить ректальный (полостной) датчик.

Ключевым признаком для оценки стенки кишки является ее толщина. В норме толщина стенки ободочной кишки не превышает 2 мм (рис. 2), патологической считается толщина более 3 мм (рис. 3). По мере снижения активности воспаления толщина стенки кишки уменьшается (рис. 4).

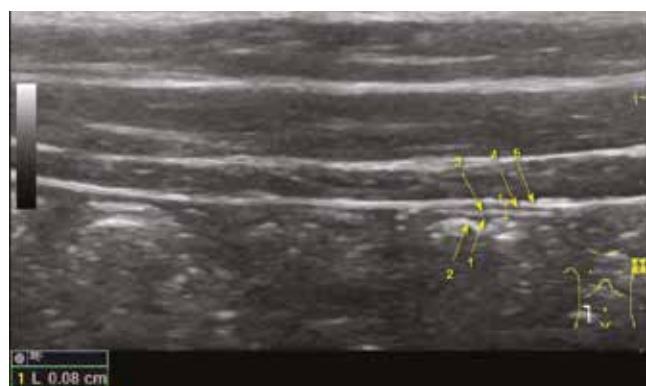
При ЯК и БК для ультразвуковой оценки активности воспалительного процесса в стенке кишки используется шкала В. Limberg 1999 г. (табл. 1), которая учитывает толщину кишечной стенки и выраженность доплеровского кровотока в режиме цветового картирования [37, 43]. Чем больше значение по шкале В. Limberg (от 2-й до 4-й степени), тем интенсивнее кровоток и значительнее выражено воспаление стенки кишки.

В 2021 г. эксперты пришли к международному консенсусу по использованию ультразвуковой шкалы для оценки сегментарной воспалительной активности стенки кишки при БК (International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score – IBUS-SAS) [44]. Параметры оценки включали:

- 1) толщину стенки кишки;
- 2) стратификацию стенки;
- 3) кровоток по доплеровскому картированию;
- 4) прилежащий к кишке мезентериальный жир.

● **Рисунок 2.** Эхограмма нормальной стенки восходящей кишки

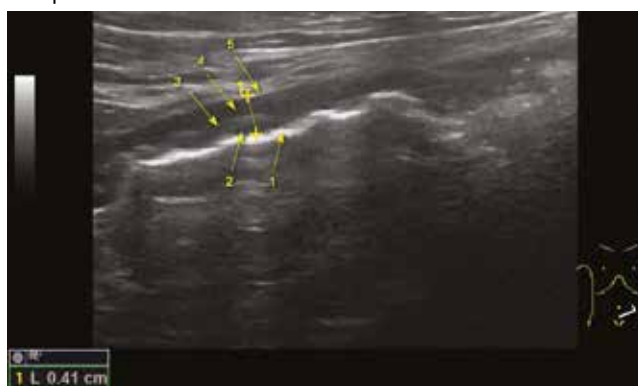
● **Figure 2.** Echogram of the normal wall of the ascending colon



Примечание. Толщина стенки – 0,8 мм (указана маркерами +); хорошо визуализируются слои стенки кишки: 1 – поверхностный (пограничный) эхогенный слой; 2 – слизистая оболочка (гипоэхогенный слой); 3 – подслизистый слой (эхогенный); 4 – мышечный слой (гипоэхогенный); 5 – серозная оболочка (гиперэхогенный слой).

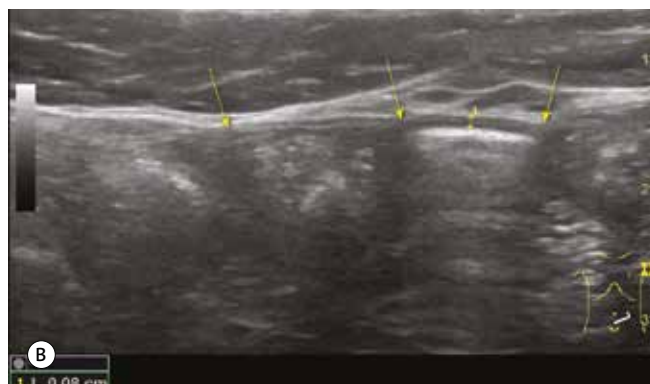
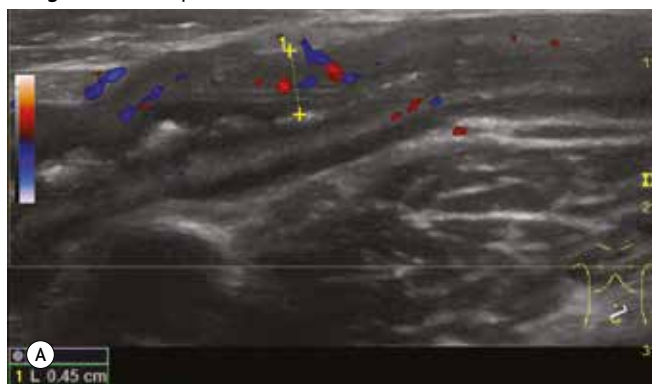
● **Рисунок 3.** Эхограмма стенки сигмовидной кишки у пациента с язвенным колитом

● **Figure 3.** Echogram of the wall of the sigmoid colon in a patient with ulcerative colitis



Примечание. Толщина стенки – 4,1 мм (указана маркерами +), стенка утолщена. На эхограмме представлены слои стенки: 1 – поверхностный (пограничный) эхогенный слой; 2 – слизистая оболочка (гипоэхогенный слой); 3 – подслизистый слой (эхогенный); 4 – мышечный слой (гипоэхогенный); 5 – серозная оболочка (гиперэхогенный слой).

- **Рисунок 4.** Пример достигнутой трансмуральной ремиссии
 ● **Figure 4.** Example of achieved transmural remission



Примечание. Положительная динамика ультразвуковой картины сигмовидной кишки при язвенном колите:

А – до лечения визуализируется интенсивная васкуляризация стенки сигмовидной кишки (Limberg 4), утолщение стенки кишки до 4,5 мм (указана маркерами +), имеется нарушение стратификации, отсутствие гаустрации; В – после лечения в течение 4 месяцев месалазином в дозе 4,8 г/сут. Определяется нормализация толщины и структуры стенки сигмовидной кишки. Толщина стенки – 0,8 мм (указана маркерами +), хорошо различаются слои стенки кишки и гаустрация (указана стрелками), васкуляризация стенки кишки отсутствует (Limberg 0).

Все параметры были стандартизированы и проанализированы по воспроизводимости. Оценка активности кровотока по шкале IBUS-SAS представлена в табл. 2.

Таким образом, сложилась весьма выигрышная ситуация: трансмуральная высокая активность или ремиссия являются важными характеристиками воспаления при БК и ЯК [44–48], причем эхографическая диагностика такого состояния осуществляется быстрее и легче, чем проведение эндоскопии с биопсией. В то же время до сих пор ИУЗИ не стало рутинной диагностической процедурой в клинической практике. Одна из причин – недостаточная информированность о возможностях этого исследования врачей-клиницистов и специалистов ультразвуковой диагностики. Кроме того, ИУЗИ требует высокой квалификации врача и его многолетнего опыта работы в ультразвуковой диагностике патологии органов брюшной полости. Не зря последнее положение вынесено как одно из основных в рекомендациях Европейской Федерации Общества ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) [14]. Учитывая проведенные исследования и имеющийся собственный опыт, можно полагать, что наиболее результативно будет применение ИУЗИ в комбинации с определением фекального кальпротектина или другого фекального маркера воспаления кишечной стенки [49, 50]. Следует учитывать, что ультразвуковые признаки инфильтрации кишечной стенки неспецифичны, могут наблюдаться при колитах любой этиологии, а также при опухолевых заболеваниях [14, 37, 40, 41].

При обращении пациента с признаками обострения ЯК выполненное в течение 15–20 мин ИУЗИ позволяет оценить распространенность поражения и степень активности заболевания, что предопределяет тактику лечения. Основным ультразвуковым показателем воспаления является толщина кишечной стенки, которая при воспалении увеличивается (рис. 3, 4А). Кроме того, оцениваются другие вышеописанные признаки. Особое значение имеет характер кровотока в стенке кишки. В наших наблюдениях всегда при 4-й степени кровотока по Limberg или 3-й степени по шкале IBUS-SAS имело место эрозивно-язвенное поражение стенки кишки в этом месте (рис. 5). При Limberg 3–4 в большинстве случаев (62%) регистрировался эрозивно-

- **Таблица 1.** Шкала B. Limberg 1999 г. определения степени васкуляризации стенки кишки для оценки активности воспалительных заболеваний кишечника

- **Table 1.** Scale B. Limberg 1999 г. for determining the degree of vascularization of the intestinal wall to assess the activity of inflammatory bowel diseases

Степень	Характеристика
0	Стенка кишки ≤ 4 мм, васкуляризация не визуализируется
1	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация не визуализируется
2	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация в виде коротких линий
3	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация в виде длинных линий
4	Имеется утолщение стенки кишки, васкуляризация в виде длинных линий, захватывающих брыжейку

- **Таблица 2.** Шкала IBUS-SAS 2021 г. определения степени васкуляризации стенки кишки для оценки активности воспаления при болезни Крона

- **Table 2.** Scale IBUS-SAS 2021 г. for determining the degree of vascularization of the intestinal wall to assess the activity of inflammation in Crohn's disease

Степень	Характеристика
0	Васкуляризация отсутствует
1	Васкуляризация в виде коротких линий
2	Васкуляризация в виде длинных линий внутри кишечника
3	Васкуляризация в виде длинных линий внутри кишечника и снаружи кишечника

язвенный процесс по результатам эндоскопического исследования (Мейо 3), однако у 38% больных имела место эндоскопическая активность Мейо 2. Выявление на эхограмме нормальной стенки кишки во всех случаях сопровождалось отсутствием эндоскопической активности (Мейо 0) или, реже, ее минимальными проявлениями (Мейо 1). Для подтверждения активности воспалительного процесса следует также определить уровень фекального кальпротектина. Разумеется, необходимо исключить инфекцию *Clostridioides difficile* по ее токсинам в кале и провести

в дальнейшем весь комплекс обследований, предусмотренный протоколом [3]. Обнаружение при ИУЗИ тотального колита у пациента, страдавшего ранее дистальной локализацией ЯК и имевшего в ближайшем анамнезе прием антибиотиков, требует тщательного исключения псевдомембранозного колита. Констатация степени распространенности заболевания и его активности по результатам ИУЗИ предопределяет выбор индукционной терапии (месалазин, ГКС или биологическая терапия). В плановом порядке, в соответствии с протоколом, следует осуществить эндоскопическое исследование с забором биоптатов толстой кишки. В последующем ИУЗИ и определение фекального кальпротектина можно осуществлять по мере необходимости, прежде всего в моменты изменения дозировки последующего лечения месалазином, эскалации или деэскалации лечения. При достижении трансмуральной ремиссии толщина стенки нормализуется, усиленный кровоток и другие патологические ультразвуковые симптомы исчезают (рис. 4В), уровень кальпротектина приходит в пределы референсных значений.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КАК ПОМОГАЕТ ИНТЕСТИНАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Рассмотрим несколько ситуаций, имевших место в нашей практической работе. В последние годы, судя по публикациям, появилось понимание того, что условия клинических исследований в рамках многоцентровых рандомизированных исследований нередко отличаются от реальной клинической практики. Поэтому практическому врачу важно, срабатывают ли в его работе рекомендации и протоколы по диагностике и лечению, основанные на принципах доказательной медицины.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

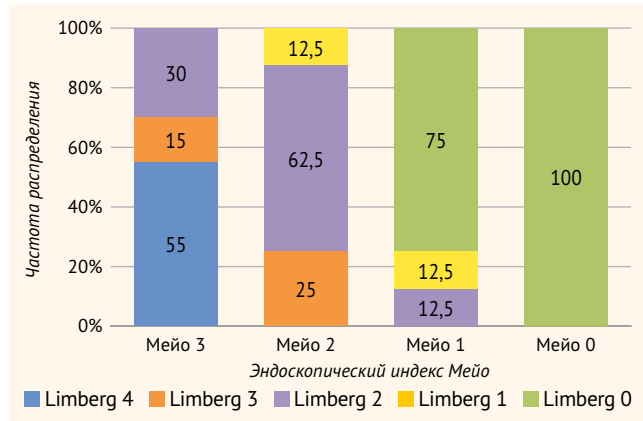
Пациентка П., 41 год, была госпитализирована экстренно в хирургическое отделение в связи с жалобами на частый (до 20–25 раз в сутки) жидкий стул со слизью и кровью, выраженную общую слабость, что было расценено как кишечное кровотечение. Стул был неоформленным, практически полностью состоял из слизи и крови. Из анамнеза известно, что учащение стула до 4–6 раз в сутки и кровь в кале заметила около года назад, по этому поводу за медицинской помощью не обращалась, не лечилась.

Самочувствие ухудшилось месяц назад, когда появились боли в животе, частый жидкий стул до 20 раз в сутки, с наличием большого количества крови и слизи в кале, повышение температуры до 38°C, одышка, слабость, сердцебиение при незначительной физической нагрузке. Похудела на 5 кг за последние 2 месяца.

Объективно: общее состояние тяжелое, в сознании, адекватна, лежит в постели, самостоятельно передвигаться не может из-за выраженной слабости, пульс 96 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный во всех отделах, по ходу кишечника.

● **Рисунок 5.** Частота распределения пациентов с различными ультразвуковыми характеристиками активности стенки кишки в группах с эндоскопическими градациями Мейо 3, Мейо 2, Мейо 1 и Мейо 0

● **Figure 5.** Distribution frequency of patients with different ultrasound characteristics of intestinal wall activity in groups with Mayo 3, Mayo 2, Mayo 1 and Mayo 0 endoscopic gradations



ОАК: лейкоциты $11,35 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 94 г/л, СОЭ 36 мм/ч. Общий белок 55 г/л, СРБ 59,3 мг/л. Фекальный кальпротектин больше 1800 мкг/г (максимальное значение шкалы). Иммунохимический тест кала на токсины *Clostridioides difficile* отрицательный.

При колоноскопии аппарат был проведен только до нижней трети сигмовидной кишки, т.к. имелся высокий риск эндоскопически индуцированного кровотечения и перфорации кишки. На осмотренных отделах толстой кишки выявлено диффузное поражение слизистой оболочки (отек, выраженная гиперемия слизистой, полная утрата сосудистого рисунка, бугристость рельефа слизистой) с множественными поверхностными изъязвлениями неправильной формы, покрытыми фибрином. При инструментальном осмотре выявлялась выраженная контактная кровоточивость. Во время колоноскопии взята биопсия толстой кишки. Данные эндоскопии соответствовали Мейо 3. Учитывая выраженные изменения в толстой кишке и высокий риск развития осложнений, выполнить полноценную илеоколоноскопию и оценить распространенность поражения не представлялось возможным.

При ИУЗИ была произведена оценка протяженности поражения ободочной и терминального отдела подвздошной кишки. Стенка тонкой, а также слепой и восходящей кишки имела толщину до 2 мм, что соответствует норме, усиления васкуляризации не зарегистрировано. Стенка сигмовидной, нисходящей и поперечной ободочной кишки была утолщена до 9,7 мм, дифференциация кишечной стенки на слои в этих отделах отсутствовала, при доплерокартировании визуализировалась васкуляризация в виде длинных внутренних и наружных линий, что соответствовало Limberg 4 (рис. 6А, рис. 6В, рис. 7А).

Результат патогистологического исследования толстой кишки: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с хроническим диффузным активным колитом с атрофией, явлениями криптитов и крипт-абсцессов. Полнокровие резко выражено. В составе воспалительных клеточных

элементов преобладают лимфоциты, плазмоциты, в меньшей степени нейтрофилы и эозинофилы. Секретция слизи сохранена. Поверхностно в отдельных биоптатах эрозии и изъязвления. Имеет место краевое распространение воспаления на мышечную пластинку слизистой оболочки. Данная морфологическая картина может соответствовать язвенному колиту.

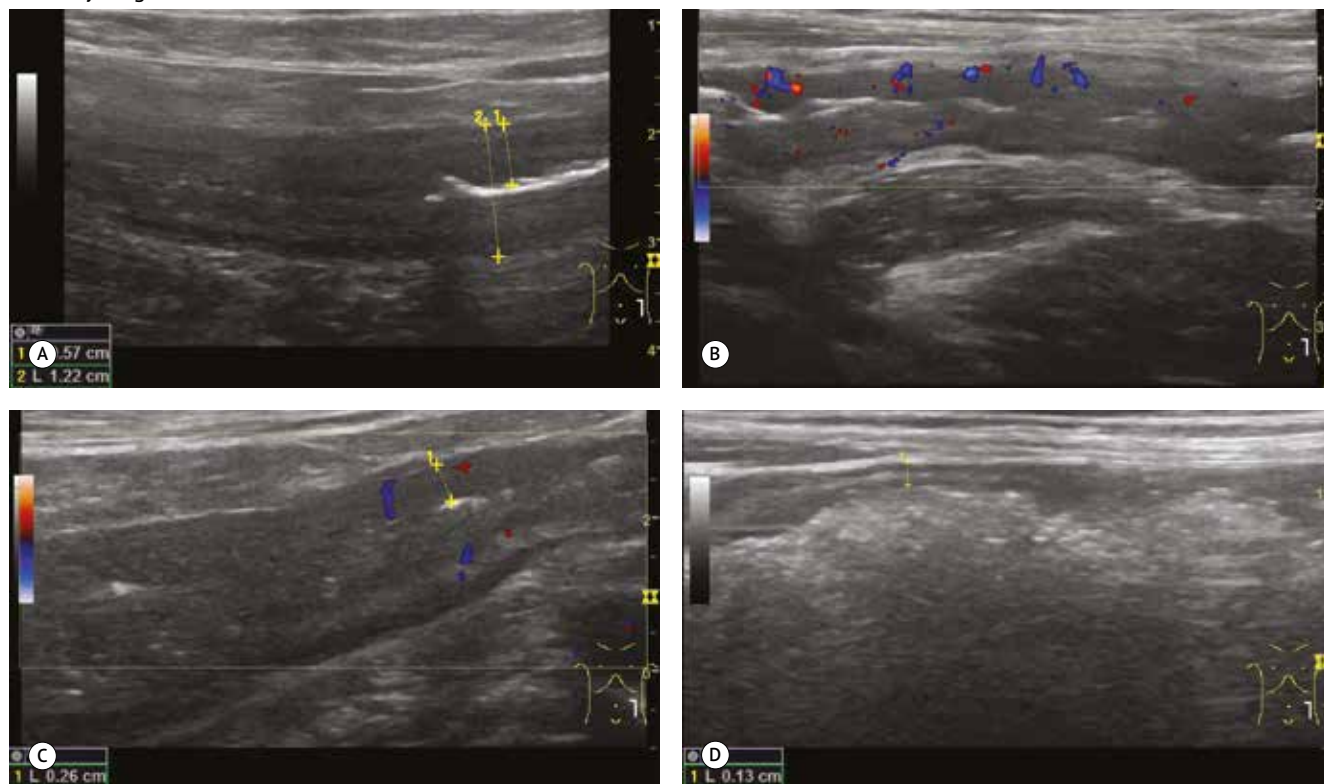
Пациентке был выставлен диагноз: «Язвенный колит, впервые выявленный, тяжелая атака». Назначена индукционная терапия с применением ГКС: в течение 7 дней

пациентка получала преднизолон внутривенно в дозе 60 мг/сут. Затем осуществлялся прием метилпреднизолона внутрь по следующей схеме: 32 мг/сут в течение недели, затем 24 мг/сут в течение недели, после 16 мг/сут в течение месяца, далее снижение на 4 мг в неделю до полной отмены. Кроме того, был назначен месалазин (Месакол) внутрь 4,0 г/сут, микроклизмы с месалазином 4,0 г/сут (ректально).

Через 3 недели после назначенной терапии пациентка отмечала улучшение самочувствия, нормализовалась

● **Рисунок 6.** Пример достигнутой трансмуральной ремиссии. Положительная динамика ультразвуковой картины нисходящей кишки при впервые выявленном язвенном колите

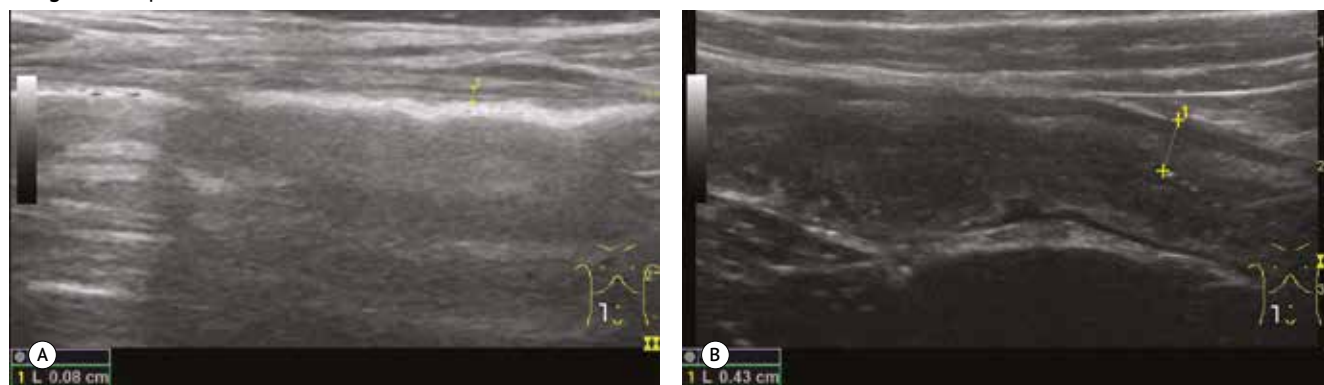
● **Figure 6.** Example of achieved transmural remission. Positive dynamics of the ultrasound picture of the descending colon in newly diagnosed ulcerative colitis



Примечание. А – до лечения визуализируется утолщенная стенка толстой кишки, отсутствие стратификации стенки. Толщина стенки – 5,7 мм, диаметр – 12,2 мм (измерения указаны маркерами +); В – до лечения васкуляризация стенки кишки в виде длинных линий внутри кишечника и снаружи кишечника (Limberg 4); С – через 3 недели лечения, положительная динамика воспалительных изменений в нисходящей кишке: толщина стенки уменьшилась до 2,6 мм, васкуляризация визуализируется в виде длинных линий, не выходящих за пределы стенки кишки (Limberg 3); D – после индукции ремиссии в течение 2 месяцев глюкокортикостероидами и месалазином определяется нормализация толщины и структуры стенки сигмовидной кишки. Толщина стенки – 1,3 мм (указана маркерами +), хорошо различаются слои стенки кишки, ее васкуляризация отсутствует (Limberg 0).

● **Рисунок 7.** Расширение протяженности поражения толстой кишки при тяжелой атаке язвенного колита

● **Figure 7.** Expansion of the colonic lesion in a severe attack of ulcerative colitis



Примечание. А – на момент поступления визуализируется нормальная стенка восходящей кишки, ее толщина – 0,8 мм (указана маркерами +); хорошо визуализируется слоистость; В – через 3 недели на фоне сохранения высокой активности воспаления стенка восходящей кишки стала утолщенной до 4,3 мм (указана маркерами +), стратификация слоев отсутствует.

температура тела, уменьшилась общая слабость, пациентка уже смогла самостоятельно передвигаться без посторонней помощи, частота стула уменьшилась до 15 раз в сутки, однако еще сохранялось значительное количество крови в кале.

Уровень лейкоцитов нормализовался ($7,1 \times 10^9/\text{л}$), однако сохранялись тромбоцитоз (тромбоциты $639 \times 10^9/\text{л}$) и анемия, гемоглобин незначительно увеличился до 97 г/л. СРБ снизился и составил 16,4 мг/л, фекальный кальпротектин сохранялся высоким, более 1800 мкг/г. Повторный иммунохимический тест кала на токсины *Clostridioides difficile* отрицательный.

При повторной колоноскопии через 3 недели осмотр был проведен только до верхней трети сигмовидной кишки, т. к. сохранялся высокий риск эндоскопических осложнений, поэтому оценить распространенность ЯК не представилось возможным. По данным колоноскопии слизистая прямой и сигмовидной кишки была ярко-красного цвета, сосудистый рисунок не прослеживался, имелись тотальные эрозивно-язвенные дефекты до 1–2 см. Отмечалась выраженная контактная кровоточивость слизистой. Данные эндоскопии по-прежнему соответствовали Мейо 3.

При повторном ИУЗИ через 3 недели был диагностирован тотальный колит с утолщением стенки толстой кишки на всем протяжении, чего не наблюдалось при первом ИУЗИ, т. е. произошла экспансия воспаления на восходящую ободочную и слепую кишку. Однако максимальная толщина стенки нисходящей кишки уменьшилась до 4,4 мм (рис. 6С, рис. 7В). Дифференциация кишечной стенки на слои отсутствовала во всех отделах. Васкуляризация определялась в виде длинных линий внутри и снаружи стенки кишки, что соответствовало Limberg 4 и свидетельствует о сохранении высокой активности заболевания.

Таким образом, при повторном визите наблюдалось некоторое субъективное улучшение состояния пациента, однако сохранялись выраженные эндоскопические и ультразвуковые воспалительные изменения толстой кишки, свидетельствующие о высокой тяжести атаки заболевания.

Через 5 недель после назначенной терапии частота стула уменьшилась до 10 раз в сутки, уменьшилось количество крови в кале. СОЭ снизилась, но оставалась повышенной – 25 мм/ч, уровень СРБ нормализовался и составил 5,4 мг/л. Уровень фекального кальпротектина был на прежнем высоком уровне (больше 1800 мкг/г).

При ИУЗИ через 5 недель толщина стенки поперечной ободочной кишки была 4,4 мм, а толщина стенки сигмовидной и нисходящей кишки уменьшилась до 3 мм. Дифференциация стенки в этих отделах отсутствовала, а васкуляризация была в виде коротких линий, что соответствовало Limberg 2. Более быстрое уменьшение толщины кишечной стенки сигмовидной и нисходящей кишки можно было связать с одновременным использованием ректальной формы месалазина в дозе 4,0 г/сут, которая оказывает свое действие на левый отдел толстой кишки. Также через 5 недель после назначенной терапии месалазином и ГКС при проведении ИУЗИ отмечалась положительная динамика в восходящей и слепой

кишке (нормализация толщины кишечной стенки и восстановление ее стратификации).

При следующем визите через 2 месяца после начала терапии ЯК частота стула составила 2–3 раза в сутки без примеси крови, уровень СРБ нормализовался (2,9 мг/л), а фекального кальпротектина снизился до 98 мкг/г. В ОАК нормализовался уровень лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина.

По данным ИУЗИ через 2 месяца толщина стенки толстой кишки во всех отделах стала меньше 2,0 мм, восстановилась стратификация кишечной стенки. Васкуляризация в стенке кишки не регистрировалась, что соответствовало Limberg 0 (рис. 6D). От проведения повторной колоноскопии пациентка отказалась.

Рекомендована поддерживающая терапия: месалазин внутрь 4,0 г/сут и микроклизмы с месалазином (Месакол®) 4,0 г/сут с полной отменой ГКС.

Таким образом, при исходной очень высокой активности атаки ЯК через 2 месяца после индукционной терапии ГКС, продолжающейся терапии месалазином внутрь в высокой дозе и использования микроклизм месалазина ректально отмечалась положительная клиническая, лабораторная и ультразвуковая динамика. Приведенный случай уникален тем, что на этапе высокой активности заболевания, несмотря на индукционную терапию с применением ГКС, стабилизацию клинической картины, улучшение лабораторных показателей и уменьшение толщины стенки ободочной кишки, одновременно наблюдалось увеличение распространения воспаления по протяженности с поражением восходящей ободочной и слепой кишки. Тем не менее, в конечном итоге у пациента был получен хороший эффект на лечение месалазином (Месакол).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент В., 46 лет, страдает язвенным колитом (проктосигмоидит, хроническое рецидивирующее течение) около 5 лет. Последняя атака средней тяжести была 1,5 года назад, когда отмечался жидкий стул 5–7 раз в сутки с примесью крови, СОЭ 15 мм/ч, СРБ 6,0 мг/л. Остальные лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений. При колоноскопии был выявлен проктосигмоидит, эрозивные изменения слизистой оболочки, Мейо 2. Результаты патогистологического исследования: биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с наличием дефектов в виде поверхностных эрозий, выраженным полнокровием, признаками хронического очагового и очагово-диффузного активного колита без атрофии, с наличием криптита и крипт-абсцессов; секреция слизи бокаловидными клетками сохранена; воспалительный инфильтрат ограничен собственной пластинкой слизистой оболочки. При ИУЗИ стенка ректосигмоидного отдела была утолщена до 4,7 мм, васкуляризация в виде коротких линий, что соответствовало Limberg 2. Лечился месалазином внутрь 4,0 г/сут и микроклизмами с месалазином 4,0 г/сут в течение 2 месяцев.

При контрольном обследовании через 2 месяца жалоб не предъявлял, стул 1–2 раза в день, оформленный,

лабораторные показатели, включая СРБ и фекальный кальпротектин, в норме, при колоноскопии признаки обострения ЯК отсутствовали, Мейо 0. При ИУЗИ стенка ректосигмоидного отдела, как и ободочной кишки, была не утолщена, Limberg 0. Рекомендована поддерживающая терапия: месалазин (Месакол) внутрь 2,0 г/сут и ректальные свечи с месалазином один раз в день первые 2 месяца.

В течение последних 1,5 лет жалоб не предъявлял, стул 1–2 раза в день, оформленный, при ИУЗИ стенка ободочной кишки не утолщена, толщина стенки сигмовидной кишки не превышала 1,9 мм, Limberg 0. Не курит и не курил. Принимал внутрь месалазин в дозе 1,6–2,0 г/сут. Три дня назад почувствовал ухудшение состояния, а именно неприятные ощущения в животе, учащение стула до 2–3 раз в сутки. Однократно отметил прожилки крови в кале. В течение последних 3 месяцев антибиотики не принимал, из ближайшего окружения острой кишечной инфекции ни у кого не было, не путешествовал. При объективном осмотре слегка чувствительна пальпация левой подвздошной области. СРБ – 5,4 мг/л, ОАК без особенностей. Иммунохимический тест кала на токсины *Clostridioides difficile* отрицательный. Фекальный кальпротектин в день обращения составлял 127 мкг/г. Ухудшение состояния связывает с интенсивной работой и большим нервно-психическим напряжением в последние 10 дней. От колоноскопии или сигмоскопии категорически отказался, мотивируя опытом повторяющегося усугубления кишечной симптоматики после проведения эндоскопии. При ИУЗИ стенка сигмовидной кишки утолщена до 3,8 мм, васкуляризация в виде коротких линий, что соответствует Limberg 2. Ситуация расценена как начинающийся рецидив язвенного колита. Назначен месалазин (Месакол) внутрь 4,8 г/сут и микроклизмы с месалазином 4,0 г/сут в течение 2 месяцев. Через 2 месяца при осмотре жалоб нет, стул 1–2 раза в день, оформленный, лабораторные показатели, включая фекальный кальпротектин, в норме. При ИУЗИ стенка толстой кишки не утолщена, в сигмовидной кишке толщина стенки до 1,8 мм, Limberg 0. От сигмоскопии пациент отказался. Рекомендована поддерживающая терапия: месалазин внутрь 2,0 г/сут постоянно и ректальные свечи с месалазином 1 раз в день в течение 2 месяцев. Катамнез прослежен в течение последующих 10 месяцев, ухудшения состояния больной не отмечает, при контрольном однократном исследовании уровень фекального кальпротектина был в пределах нормы. По данным ИУЗИ, осуществлявшемся каждые 2–3 месяца, стенка толстой кишки была не утолщена, кровоток не усилен. Таким образом, описанный пациент с ЯК находится в ремиссии.

В представленном случае, как это нередко бывает в реальной клинической практике, при последнем обращении пациента с жалобами нет возможности достоверно сравнить результаты эндоскопического, патогистологического и ультразвукового исследования кишечной стенки. Тем не менее можно полагать, что обнаружение признаков трансмурального воспаления кишечной стенки на стадии минимальных клинических проявлений является важной информацией, указывающей на начало атаки ЯК. С учетом полученного положительного результата

лечения можно считать использованную тактику ведения больного оптимальной в конкретной ситуации. В настоящее время в гастроэнтерологии имеется достаточно большой объем достоверных данных по мониторингованию клинической, лабораторной, эндоскопической и трансмуральной оценки характеристик ЯК от момента рецидива с высокой активностью заболевания до достижения ремиссии с разрешением воспаления [13, 23–32]. Вместе с тем пока данные о динамике и последовательном соотношении этих показателей при развитии рецидива заболевания от ремиссии до всесторонней манифестации атаки с ее высокой активностью отсутствуют. В единичных случаях, чаще при болезни Крона, мы наблюдали прогрессирование трансмуральных изменений кишечной стенки по данным ИУЗИ, опережающее клинические, лабораторные и эндоскопические признаки развития рецидива. Поэтому в представленном описании случая больного ЯК использовался спорный с академической точки зрения, но рациональный с позиции практического врача подход к нестандартной ситуации, позволивший купировать развитие рецидива заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент А., 49 лет, страдает левосторонним язвенным колитом с хроническим рецидивирующим течением на протяжении 12 лет. Последний рецидив был зарегистрирован около 2 лет назад, индукционная терапия проводилась месалазином, была достигнута эндоскопическая ремиссия. В последующем постоянно принимал месалазин (Месакол) внутрь в дозе 1,2–1,6 г/сут, состояние было удовлетворительным, стул обычно 1–2 раза в сутки, оформленный, без примеси крови. Около 2 месяцев назад состояние ухудшилось, появилась умеренная периодическая боль в животе, стул стал учащаться, в нем появилась примесь крови. Ухудшение состояния связывает с самостоятельной полной отменой лекарственной терапии. В день осмотра частота стула составила 6 раз в сутки. Стул с примесью крови и слизи, неоформленный. При объективном осмотре состояние удовлетворительное, живот при пальпации мягкий, слегка болезненный в левой подвздошной области, в остальном, включая температуру тела, без существенных изменений. В ОАК СОЭ составила 23 мм/ч, уровень СРБ равен 10,4 мг/л, в остальном лабораторные показатели в пределах референсных значений. Иммунохимический тест кала на токсины *Clostridioides difficile* отрицательный. Фекальный кальпротектин в день обращения составлял 1672 мкг/г. При колоноскопии: в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке имеется контактная кровоточивость, эрозивно-язвенные изменения с фиброзными наложениями, которые соответствуют Мейо 3. По результатам патогистологического исследования в биоптате слизистой оболочки толстой кишки обнаружены изъязвления покровного эпителия, умеренно выраженное полнокровие, признаки диффузного активного колита с деструкцией крипт; воспалительная инфильтрация ограничена собственной пластинкой слизистой оболочки. Результаты ИУЗИ в день обращения:

визуализируется интенсивная васкуляризация стенки сигмовидной и нисходящей кишки в виде длинных линий, выходящих за пределы наружного кишечного контура (Limberg 4), утолщение стенки кишки до 4,5 мм, имеется нарушение стратификации, отсутствие гаустрации (рис. 4А). Ситуация расценена как левосторонний язвенный колит со среднетяжелой атакой, хотя эндоскопические, ультразвуковые и лабораторные (кальпротектин) данные соответствуют тяжелой атаке с высокой активностью. При выборе индукционной терапии пришлось учесть отказ пациента от ГКС терапии. Назначен месалазин (Месакол) внутрь 4,8 г/сут и микроклизмы с месалазином 4,0 г/сут в течение 2 месяцев. Спустя месяц состояние пациента улучшилось, жалоб не предъявляет, стул стал реже, кровь в кале в виде прожилок. Через 2 месяца при осмотре жалоб нет, стул 1–2 раза в день, оформленный, лабораторные показатели (ОАК, СРБ) в норме. При ИУЗИ стенка толстой кишки не утолщена, ее толщина до 1,8 мм, Limberg 0. Назначенная ранее индукционная терапия продолжена. При повторных осмотрах через 4 и 8 месяцев при ИУЗИ отмечалось утолщение стенки сигмовидной и нисходящей кишки и усиление кровотока в виде коротких линий (Limberg 2). По данным колоноскопии через 4 и 8 месяцев в сигмовидной и нисходящей кишке обнаружены эрозии, что соответствует Мейо 2. Сохраняющиеся ультразвуковые и эндоскопические изменения в стенке толстой кишки связаны с плохой приверженностью пациента к медикаментозной терапии. Во время нормализации самочувствия пациент самостоятельно прекращал прием лекарственной терапии или уменьшал дозировку препаратов. С пациентом была проведена очередная беседа о необходимости постоянного приема назначенной терапии. Через 12 месяцев при осмотре жалоб нет, стул 1–2 раза в день, оформленный, лабораторные показатели (общий анализ крови, СРБ, фекальный кальпротектин) в норме. При ИУЗИ толщина стенки сигмовидной кишки составила 2,3 мм, в остальных участках толстой кишки – менее 2,0 мм. Стратификация кишечной стенки восстановилась, васкуляризация отсутствовала, что соответствует Limberg 0 (рис. 4В). При колоноскопии эрозии

и контактная кровоточивость отсутствуют, однако в прямой кишке имелась незначительная гиперемия слизистой, а в сигмовидной и нисходящей – сглаженность сосудистого рисунка и единичные псевдополипы. Данная эндоскопическая картина соответствует Мейо 1. Рекомендовано продолжить прием месалазина внутрь 4,0 г/сут и микроклизмы с месалазином 4,0 г/сут.

Приведенный случай демонстрирует соответствие данных ИУЗИ результатам колоноскопии и фекального кальпротектина при различных состояниях активности заболевания. Кроме того, подтверждена эффективность месалазина (Месакол) в индукции и поддержании ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным лекарственным средством для поддержания ремиссии и нередко ее индукции у больных язвенным колитом остается месалазин (Месакол). В настоящее время характер лечения язвенного колита определяется целевым уровнем ремиссии. Известен факт наступления эндоскопической ремиссии значительно позже субъективного клинического улучшения. В последние годы это положение было дополнено доказательствами отставания гистологической, лабораторной (фекальный кальпротектин) и трансмуральной ремиссии от эндоскопической. Появляется все больше доказательств того, что длительность и качество ремиссии зависит от глубины ремиссии. При использовании ультразвукового исследования не представляет сложности по параметрам стенки кишки экстренно оценить активность и распространенность воспаления. В совокупности с уровнем фекального кальпротектина эта информация может быть ключевой для выбора эскалационного, поддерживающего или деэскалационного варианта лечения. Разумеется, эндоскопическое исследование с биопсией толстой кишки остается необходимым плановым компонентом ведения пациента с язвенным колитом.



Поступила / Received 20.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2023

Принята в печать / Accepted 07.04.2023

Список литературы / References

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин 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. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
4. 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.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>.
5. Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю., Белоусова Е.А. и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr193.pdf>.
6. Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Bakulin I.G., Barysheva O.Yu., Belousova E.A. et al. *Ulcerative colitis: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kr193.pdf>.
7. 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>.
8. Agrawal M., Spencer E.A., Colombel J.F., Ungaro R.C. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161(1):47–65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.063>.
9. Raine T., Bonovas S., Burisch J., Kucharzik T., Adamina M., Annesse V. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
10. Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017;(15):44–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>.
11. Shapina M.V., Khalif I.L. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(15):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50>.
12. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Место месалазина в терапии язвенного колита. *Медицинский совет*. 2017;(15):76–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-76-80>.

- Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Mesalazine place in therapy of ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(15):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-76-80>.
9. Князев О.В., Каграманова А.В. Результаты применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты в качестве противорецидивной и поддерживающей терапии язвенного колита среднетяжелого течения в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2017;(20):108–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-108-117>.
 - Князев О.В., Каграманова А.В. The results of the use of 5-aminosalicylic acid as an anti-relapse and maintenance therapy ulcerative colitis moderate severity in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(20):108–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-108-117>.
 10. Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., Парфенов А.И. Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2019;(14):80–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-80-86>.
 - Князев О.В., Каграманова А.В., Лishchinskaya A.A., Parfenov A.I. The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(14):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-80-86>.
 11. Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А. Оценка эффективности терапии язвенного колита средней степени тяжести месалазином MMX. *Медицинский совет*. 2021;(5):113–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-113-123>.
 - Князев О.В., Каграманова А.В., Lishchinskaya A.A. Evaluation of the efficacy of MMX mesalazine therapy for moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(5):113–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-113-123>.
 12. 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>.
 - Шапина М.В. 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>.
 13. Wilkens R., Novak K.L., Maaser C., Panaccione R., Kucharzik T. Relevance of monitoring transmural disease activity in patients with Crohn's disease: current status and future perspectives. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;(14):17562848211006672. <https://doi.org/10.1177/17562848211006672>.
 14. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A., Ripolles T., Pallotta N., Higginson A. et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall Med*. 2017;38(03):e1–15. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115853>.
 15. Митьков В.В. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика*. ВИДАР; 2019. 756 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/uzi-diagnostics/109450-detail>.
 - Митков В.В. *Practical guidance on ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnosis*. VIDAR; 2019. 756 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mmbook.ru/catalog/uzi-diagnostics/109450-detail>.
 16. Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование при воспалительных и опухолевых заболеваниях кишечника: новые возможности при пероральном контрастировании полиэтиленгликолем. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):65–70. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200000>.
 - Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Transabdominal intestinal ultrasound in inflammatory and tumor bowel diseases: new opportunities for oral contrasting with polyethylene glycol. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200000>.
 17. Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский совет*. 2018;12(6):114–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-114-118>.
 - Маев И.В., Андреев Д.Н. Targeted therapy of inflammatory bowel diseases: realities and prospects. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;12(6):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-114-118>.
 18. Sandborn W.J., Regula J., Feagan B.G., Belousova E., Jojic N., Lukas M. et al. Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1934–1943.e1–3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.069>.
 19. Torres J., Chaparro M., Julsgaard M., Katsanos K., Zelinkova Z., Agrawal M. et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1–27. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac115>.
 20. Kiltz U., Smolen J., Bardin T., Cohen Solal A., Dalbeth N., Doherty M. et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):632–638. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209467>.
 21. Modigliani R., Mary J.Y., Simon J.F., Cortot A., Soule J.C., Gendre J.P., Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98(4):811–818. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90002-i](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90002-i).
 22. Colombel J.F., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rutgeerts P., Tang K.L. et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease – a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):734–746. <https://doi.org/10.1111/apt.13139>.
 23. Sharara A.I., Malaeb M., Lenfant M., Ferrante M. Assessment of Endoscopic Disease Activity in Ulcerative Colitis: Is Simplicity the Ultimate Sophistication? *Inflamm Intest Dis*. 2021;7(1):7–12. <https://doi.org/10.1159/000518131>.
 24. Colombel J.F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351–361.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.046>.
 25. Saxena A.P., Limdi J.K., Farrae F.A. Zeroing in on endoscopic and histologic mucosal healing to reduce the risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):1012–1014. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.08.029>.
 26. Bryant R.V., Winer S., Travis S.P., Riddell R.H. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1582–1597. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.011>.
 27. Dal Buono A., Roda G., Argollo M., Zacharopoulou E., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Treat to target or 'treat to clear' in inflammatory bowel diseases: one step further? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(9):807–817. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1804361>.
 28. Helwig U., Fischer I., Hammer L., Kolterer S., Rath S., Maaser C., Kucharzik T. Transmural Response and Transmural Healing Defined by Intestinal Ultrasound: New Potential Therapeutic Targets? *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):57–67. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab106>.
 29. Civitelli F., Nuti F., Oliva S., Messina L., La Torre G., Viola F., Cucchiara S., Aloï M. Looking Beyond Mucosal Healing: Effect of Biologic Therapy on Transmural Healing in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(10):2418–2424. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000897>.
 30. Ma L., Li W., Zhuang N., Yang H., Liu W., Zhou W. et al. Comparison of transmural healing and mucosal healing as predictors of positive long-term outcomes in Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14(1):17562848211016259. <https://doi.org/10.1177/17562848211016259>.
 31. Menchén L. Transmural or mucosal healing in Crohn's disease. Which is the goal to be pursued? *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;115. <https://doi.org/10.17235/reed.2023.9492/2023>.
 32. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D'Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A.M. et al. 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>.
 33. Horsthuis K., Bipat S., Bennink R.J., Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64–79. <https://doi.org/10.1148/radiol.2471070611>.
 34. Wale A., Pilcher J. Current Role of Ultrasound in Small Bowel Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2016;37(4):301–312. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.03.001>.
 35. Nancey S., Fumery M., Faure M., Boschetti G., Gay C., Milot L., Roblin X. Use of imaging modalities for decision-making in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231151293. <https://doi.org/10.1177/17562848231151293>.
 36. Serra C., Privitera Hrusemovic H., Verardi F.M. Bowel Ultrasound: No Longer a Cinderella of Bowel Imaging. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1253–1254. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.073>.
 37. Maconi G., Nylund K., Ripolles T., Calabrese E., Dirks K., Dietrich C.F. et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall Med*. 2018;39(3):304–317. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125329>.
 38. Dietrich C.F., Hollerweger A., Dirks K., Higginson A., Serra C., Calabrese E. et al. EFSUMB Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) Task Force Group: Celiac sprue and other rare gastrointestinal diseases ultrasound features. *Med Ultrasound*. 2019;21(3):299–315. <https://doi.org/10.11152/mu-2162>.
 39. Dirks K., Calabrese E., Dietrich C., Gilja O.H., Hausken T., Higginson A. et al. EFSUMB Position Paper: Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Acute Appendicitis and Diverticulitis. *Ultraschall Med*. 2019;40(2):163–175. <https://doi.org/10.1055/a-0824-6952>.
 40. Пиманов С.И., Веграсова Е.В., Лемешко З.А. Скрининговая диагностика рака ободочной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001;(6):15–23. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=68626&ysclid=lgxkofkto7895691662>.
 - Пиманов С.И., Веграсова Е.В., Лемешко З.А. Colon Cancer Screening. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2001;(6):15–23. (In Russ.) Available at: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=68626&ysclid=lgxkofkto7895691662>.
 41. Пиманов С.И., Романович А.В., Солодовникова О.И. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование кишечника: новые возможности в практике гастроэнтеролога. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018;(1):55–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32834896>.

- Pimanov S.I., Romanovich A.V., Solodovnikova O.V. Transabdominal ultrasound of the intestine: new possibilities in the practice of a gastroenterologist. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2018;(1):53–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32834896>.
42. Пиманов С.И. *Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии*. М.: Практическая медицина; 2016. 416 с. Режим доступа: <https://www.labirint.ru/books/509676/>.
43. Bryant R.V., Friedman A.B., Wright E.K., Taylor K.M., Begun J., Maconi G. et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut*. 2018;67(5):973–985. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315655>.
44. Novak K.L., Nyland K., Maaser C., Petersen F., Kucharzik T., Lu C. et al. Expert Consensus on Optimal Acquisition and Development of the International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score [IBUS-SAS]: A Reliability and Inter-rater Variability Study on Intestinal Ultrasonography in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(4):609–616. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa216>.
45. Kinoshita K., Katsurada T., Nishida M., Omotehara S., Onishi R., Mabe K. et al. Usefulness of transabdominal ultrasonography for assessing ulcerative colitis: a prospective, multicenter study. *J Gastroenterol*. 2019;54(6):521–529. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-01534-w>.
46. Omotehara S., Nishida M., Kinoshita K., Onishi R., Onodera A., Suya M. et al. Validation of US evaluation of ulcerative colitis activity. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(7):1537–1544. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.02.018>.
47. Allocca M., Fiorino G., Bonovas S., Furfaro F., Gilardi D., Argollo M. et al. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in Assessing Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(12):1385–1391. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy107>.
48. Kunze G., Seitz K., Mauch M., Petersen F. Clinical Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Ultraschall Med*. 2019;40(02):132–162. <https://doi.org/10.1055/a-0869-8799>.
49. Chen F., Hu Y., Fan Y.H., Lv B. Clinical Value of Fecal Calprotectin in Predicting Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;(8):679264. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.679264>.
50. D'Amico F., Bonovas S., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(7):689–698. <https://doi.org/10.1111/apt.15662>.

Информация об авторах:

Пиманов Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; 210023, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, д. 27; pimanovs@tut.by

Дикарева Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; 210023, Республика Беларусь, Витебск, проспект Фрунзе, д. 27; ruselikelena@mail.ru

Information about the authors:

Sergey I. Pimanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus; pimanovs@tut.by

Elena A. Dikareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus; ruselikelena@mail.ru

Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника: новые подходы к реабилитации

Л.Н. Костюченко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>, l.kostyuchenko@mknc.ru

А.Э. Лычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>, a.lychkova@mknc.ru

М.В. Костюченко², <https://orcid.org/0000-0003-1069-7190>, kostiuchenko_mv@rsmu.ru

¹ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Метаболическая коррекция последствий обширных, особенно сочетанных резекций кишечника требует огромных усилий в связи с потерей массы тела, снижением концентрации альбумина плазмы крови менее 30 г/л, электролитными нарушениями, органной недостаточностью и пр. Выделяются последствия в виде синдрома короткой тонкой кишки, постколэктомического синдрома и сочетанных последствий резекций тонкой и толстой кишки. Наиболее тяжелые изменения отмечаются после сочетанных тонко-толстокишечных резекций, распространенность которых продолжает возрастать. Тем не менее данные о встречаемости сочетанных (тонко-толстокишечных) резекций весьма противоречивы.

Цель. Проанализировать эффективность программ нутриционной коррекции при синдроме укороченного кишечника вследствие обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций и охарактеризовать возможные пути метаболических улучшений с помощью нутриционной коррекции с учетом оптимизации всасывания в кишке.

Материалы и методы. Обследованы 208 пациентов с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки с правосторонней гемиколэктомией (65% мужчин и 35% женщин). Описаны метаболические сдвиги, нутритивные особенности и репарация под влиянием нутриционной коррекции у данной категории пациентов.

Результаты. Приводятся данные о восстановлении утраченных функций, основанные на анализе механизмов адаптации и клеточной регенерации. Регенеративные аспекты гормональной (энтероглюкагоновой) регуляции функций кишечника после его обширной резекции и искусственная алиментация плотно связаны.

Вывод. Целесообразно вводить в структуру лечения тедуглутид для стимуляции реабилитационных всасывательных процессов после обширных сочетанных резекций кишечника.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, тедуглутид, регенерация, нутрициология, сочетанные тонко-толстокишечные резекции

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Лычкова А.Э., Костюченко М.В. Нутритивная коррекция после обширных сочетанных резекций кишечника: новые подходы к реабилитации. *Медицинский совет.* 2023;17(8):209–216. <https://doi.org/10.21518/ms2023-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional correction after extensive combined bowel resections: new approaches to rehabilitation

Lyudmila N. Kostyuchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3084-7563>, l.kostyuchenko@mknc.ru

Alla E. Lychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3856-275X>, a.lychkova@mknc.ru

Marina V. Kostyuchenko², <https://orcid.org/0000-0003-1069-7190>, kostiuchenko_mv@rsmu.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Metabolic correction of the consequences of extensive (especially combined) intestinal resections requires enormous efforts due to weight loss, a decrease in plasma albumin concentration of less than 30 g/l, electrolyte disorders, organ failure, etc. There are consequences in the form of short small intestine syndrome, postcolectomy syndrome and the combined consequences of resections of the small and large intestine. The most severe changes are after combined thin-thick-intestinal resections, the prevalence of which continues to increase. Nevertheless, the data on the occurrence of combined resections (thin-colon) are very contradictory.

Aim. To analyze the effectiveness of nutritional correction programs in SBS syndrome due to extensive combined small-colonic resections and to characterize possible ways of correcting metabolic complications with the help of nutritional correction, taking into account the optimization of absorption in the intestine.

Materials and methods. We examined 208 patients with combined extensive resection of the small intestine with right-sided hemicolectomy (65% of men and 35% of women). Metabolic changes, nutritional characteristics and reparation under the influence of nutritional correction in this category of patients are described.

Results. Data on the restoration of lost functions are presented, which is based on the analysis of the mechanisms of adaptation and cellular regeneration. Regenerative aspects of hormonal (enteroglucagon) regulation of intestinal functions after its extensive resection and artificial alimentation are closely related.

Conclusion. It is advisable to introduce teduglutide into the treatment structure to stimulate rehabilitation absorption processes after extensive combined intestinal resections.

Keywords: short bowel syndrome, teduglutide, regeneration, nutritionology, combined small-large bowel resections

For citation: Kostyuchenko L.N., Lychkova A.E., Kostyuchenko M.V. Nutritional correction after extensive combined bowel resections: new approaches to rehabilitation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):209–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-144>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболическая коррекция последствий сочетанных обширных резекций кишечника требует огромных усилий. Выделяются последствия в виде синдрома короткой тонкой кишки / укороченного кишечника (Short Bowel Syndrome – SBS), постколэктомического синдрома и сочетанных последствий резекций тонкой и толстой кишки. Наиболее тяжелые изменения отмечаются после сочетанных тонко-толстокишечных резекций, частота выполнения которых продолжает возрастать. Тем не менее данные о встречаемости сочетанных (тонко-толстокишечных) резекций весьма противоречивы, что затрудняет единообразие тактических подходов к лечению их последствий.

Цель работы – анализ эффективности программ нутриционной коррекции при SBS вследствие обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций и характеристика возможных путей коррекции метаболических осложнений после данного типа оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 208 пациентов (65% мужчин и 35% женщин) с сочетанной обширной резекцией тонкой кишки с правосторонней гемиколэктомией (ПГКЭ). Нами описывались метаболические сдвиги, нутритивные особенности и репарация под влиянием нутриционной коррекции у данной категории пациентов. Для оценки нутриционного статуса пользовались параметрами известного АВД (алиментационно-волемического диагноза) [1, 2], оценку метаболических сдвигов также проводили по показателям плазмы (общий белок, альбумин, электролиты, С-реактивный белок, другие стандартные исследования) и биоимпедансной оценке состава тела, репаративные процессы подтверждались морфологическими данными и результатами определения катепсина L в сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма нами методом ИФА определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении, – катепсины L. Для оценки литературных данных применен метод сравнительного анализа. Статистическая обработка выполнялась программой STATISTICA 10.0.

Методические особенности работы: помимо общепринятых оценочных методов эффективности нутриционной коррекции, в том числе принятых в Европе и Америке и рекомендованных RSPEN (Национальная ассоциация клинического питания и метаболизма), нами использовались:

- оценка функционального резерва (ФР) органов, лимитирующих усвоение;
- учет реабилитационного потенциала;
- оригинальный прогностический коэффициент нутриционной недостаточности в баллах;
- расширенный анализ иммунного статуса как критерий эффективности нутриционной программы;
- а также известный АВД, предложенный нами и описанный в ряде руководств и пособий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вследствие SBS у пациентов в оставшейся кишке развиваются процессы, нацеленные на восстановление функций и коррекцию метаболических нарушений. Нами описаны метаболические сдвиги, нутритивные особенности и адаптивно-репаративные процессы при проведении нутриционного лечения у пациентов с обширной сочетанной резекцией кишечника [3–7].

При анализе метаболических нарушений выявлены определенные закономерности. Попытка организма восстановить утраченные функции основана на механизмах адаптации и клеточной регенерации. Известно, что электромоторная активность кишечника обуславливает его пищеварительно-всасывательные процессы. Однако не было сведений о проведении импульса при резецированном кишечнике. При регистрации электрической активности резецированного кишечника нами было отмечено, что электрическая волна с отделов, лежащих выше места резекции, перескакивает на отделы ниже места анастомоза, не изменяя при этом своих амплитудно-частотных характеристик медленных волн и спаек (*табл. 1*).

При поступлении химуса непосредственно в нижележащие отделы, следующие за удаленным отрезком и испытывающие поэтому повышенную пищеварительно-транспортную нагрузку, развиваются адаптивные перестройки эпителиоцитов. Например, Н.И. Полева в 1995 г. показала, что при резекции подвздошной кишки и возникновении лактазной недостаточности адаптивно возрастает активность лактазы в проксимальном отделе толстой кишки¹. Кроме того, в области анастомоза на расстоянии около 3–4 см в обе стороны от шва после резекции возможно развитие процессов клеточной регенерации, дополнительно стимулирующих всасывание в данных участках. В связи с этим в сравнительно отдаленном периоде у 65–90% пациентов (в зависимости от объема

¹ Полева Н.И. *Диагностика и лечение лактазной недостаточности при заболеваниях кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М., 1995. 21 с.

и уровня резекции) отмечено некоторое восстановление кишечных функций. Так, анализ клинических проявлений обширных сочетанных тонко-толстокишечных резекций кишечника свидетельствует, что в сроки от 1 до 2 лет могут наблюдаться диспептические нарушения, снижение трудоспособности, метаболические осложнения, в поздние сроки (более 2 лет) – метеоризм, потеря массы. Симптомы эти также коррелировали с объемом остаточной культи. Это обеспечивало условия, необходимые для восстановления в доступных пределах процессов всасывания, которые тем не менее существенно угнетены из-за отсутствия участка кишки и поступления химуса непосредственно в нижележащие отделы, следующие за удаленным отрезком и поэтому испытывающие повышенную пищеварительно-транспортную нагрузку. При этом основные жалобы пациентов, оперированных на кишечнике, связаны с пищеварением и нутриционным статусом (табл. 2).

● **Таблица 1.** Амплитудно-частотные характеристики электрической активности кишечника после сочетанной обширной резекции тонкой кишки

● **Table 1.** Amplitude-frequency characteristics of the intestinal electrical activity after concomitant extensive resection of the small bowel

Показатель		Кишка выше резекции	Кишка ниже резекции	p
Медленные волны	Частота, ед/мин	19,3 ± 0,6	20,0 ± 0,5	>0,05
	Амплитуда, мВ	0,15 ± 0,008	0,12 ± 0,003	
	Мощность тонических сокращений	2,895 ± 0,18	2,4 ± 0,13	
Спайковая активность	Частота, ед/мин	4,3 ± 0,2	3,3 ± 0,2	>0,05
	Амплитуда, мВ	0,04 ± 0,002	0,03 ± 0,005	
	Мощность тонических сокращений	0,172 ± 0,02	0,099 ± 0,003	
Пропульсивная активность		16,5 ± 0,9	24 ± 1,5	<0,05

● **Таблица 2.** Клинические проявления последствий сочетанной резекции кишечника

● **Table 2.** Clinical presentations of after-effects of concomitant bowel resection

Клиническое проявление	Сочетанная резекция кишечника			
	менее 4 м тонкой кишки + ПКЭ (n = 66)		более 4 м тонкой кишки + ПКЭ (n = 26)	
	менее 2 лет (n = 22), %	более 2 лет (n = 44), %	менее 2 лет (n = 20), %	более 2 лет (n = 6), %
Боли в различных отделах живота:				
• в боковых отделах;	4,5 ± 4,0	–	5,0 ± 5,0	–
• по всему животу;	–	25,0 ± 7,0	10,0 ± 7,0	–
• в эпигастальной области;	13,6 ± 7,0	11,4 ± 5,0	–	16,7 ± 15,0
• в правой подвздошной области;	–	6,8 ± 4,0	10,0 ± 7,0	–
• в левой подвздошной области;	4,5 ± 4,0	6,8 ± 4,0	–	–
• в нижних отделах живота	13,6 ± 7,0	13,6 ± 5,0	10,0 ± 7,0	16,7 ± 15,0
Вздутие и урчание в животе	40,9 ± 11,0	59,1 ± 7,0	50,0 ± 11,0	66,7 ± 19,0
Поливитаминная и минеральная недостаточность:				
• ломкость ногтей;	13,6 ± 7,0	4,5 ± 4,0	5,0 ± 5,0	–
• выпадение волос;	13,6 ± 7,0	2,3 ± 2,0	–	–
• слабость и утомляемость;	18,1 ± 8,0	40,9 ± 7,0	55,0 ± 11,0	66,7 ± 19,0
• сухость кожи;	13,6 ± 7,0	18,2 ± 6,0	10,0 ± 7,0	–
• судороги	–	18,2 ± 6,0	25,0 ± 10,0	16,7 ± 15,0
Диарея:				
• минимальная (стул 1–3 р/сут);	–	–	5,0 ± 5,0	–
• умеренная (стул 4–10 р/сут);	81,8 ± 8,0	25,0 ± 6,0**	75,0 ± 10,0	66,7 ± 19,0
• выраженная (стул более 10 р/сут)	13,6 ± 7,0	25,0 ± 6,0	5,0 ± 5,0	16,7 ± 15,0
Запор (задержка стула более 3 дней)	4,5 ± 4,0	–	5,0 ± 5,0	–
Отеки:				
• пастозность стоп и голеней;	–	–	5,0 ± 5,0	–
• отеки нижних конечностей;	4,5 ± 4,0	4,5 ± 3,0	–	11,1 ± 2,0
• анасарка	–	–	–	16,7 ± 15,0
Оценка трудоспособности:				
• сохранена;	45,5 ± 10,0	43,2 ± 8,0	30,0 ± 10,0	16,7 ± 15,0
• снижена	54,5 ± 10,0	56,8 ± 8,0	70,0 ± 10,0	83,3 ± 15,0
Снижение массы тела в течение последнего года:				
• до 5 кг;	–	–	–	–
• от 6 до 15 кг;	18,1 ± 8,0	4,5 ± 3,0	10,0 ± 7,0	–
• свыше 15 кг	–	–	55,0 ± 11,0	–
Диспепсические явления:				
• изжога;	18,1 ± 8,0	34,1 ± 7,0	5,0 ± 5,0	16,7 ± 15,0
• тошнота;	4,5 ± 4,0	34,1 ± 7,0*	35,0 ± 11,0	–
• горечь во рту;	9,1 ± 6,0	15,9 ± 6,0	10,0 ± 7,0	16,7 ± 15,0
• сухость во рту	–	18,2 ± 6,0	25,0 ± 10,0	16,7 ± 15,0

Примечание. ПКЭ – правосторонняя гемиколэктомия.

*p = 0,026. **p = 0,000.

Как видно из *табл. 2*, у пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника с остаточной культей тонкой кишки более 2 м и левой половиной толстой кишки в раннем периоде адаптации (менее 2 лет после операции), отмечено наличие болевого синдрома различной локализации в $36,2 \pm 1,0\%$ случаев, особенно в эпигастриальной области и нижних отделах живота – $13,6 \pm 7,0\%$, реже ($4,5 \pm 4,0\%$) – в боковых отделах живота и левой подвздошной области. В группе пациентов, перенесших подобную операцию более 2 лет назад, выявлено достоверное уменьшение с течением времени умеренно выраженной диареи (с $81,8 \pm 8,0$ до $25,0 \pm 6,0\%$) и тенденция к стабилизации массы тела. Положительная тенденция в отношении метаболического статуса связана с адаптивными и регенераторными возможностями органов, лимитирующих усвоение, их тенденцией к нормализации функционального и морфологического статуса, в том числе за счет клеточных регенераторных процессов, что подтверждалось данными инструментальных и в ряде случаев морфологических исследований. Так, при эзофагогастродуоденоскопии после сочетанных резекций кишечника в раннем послеоперационном периоде встречались воспалительные изменения слизистой оболочки желудка, подтвержденные гистологическим исследованием. С течением времени имела тенденция к снижению эрозивно-язвенных изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В механизмах морфофункциональных нарушений пищеварительного канала, определяющих состояние нутриционного статуса, после сочетанных резекций кишечника играла немаловажную роль и степень изменения моторики кишечника. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и ПГКЭ), двигательная функция кишечника с течением времени значительно не изменялась, намечалась тенденция к замедлению моторной функции культи тонкой и толстой кишки, вероятно, как результат функциональной адаптации.

Иными словами, анализ двигательной активности кишечника у пациентов с обширной сочетанной резекцией (более 4 м тонкой кишки и ПГКЭ) в различные сроки после операции показал ускоренный пассаж по тонкой кишке: минимальное время – 30 мин, максимальное – 1,5 ч и тенденцию к гипомоторной активности левой половины толстой кишки. У пациентов, перенесших сочетанную резекцию кишечника (менее 4 м тонкой кишки и ПГКЭ) в относительно ранние сроки адаптации после операции (до 2 лет) в основном преобладали диффузные изменения печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь встречалась достаточно редко (в 4,5% случаев), в более поздние сроки после операции (более 2 лет) имеется выраженная тенденция к увеличению желчнокаменной и мочекаменной болезни. Полипы желчного пузыря во всех группах встречались достаточно редко.

Сравнивая показатели клинических и биохимических параметров крови, определяем достоверные отличия в группе с обширной резекцией тонкой кишки менее 4 м и ПГКЭ и группе с резекцией более 4 м тонкой кишки с течением времени, свидетельствующие об адаптации

органов пищеварения. В группе с обширной резекцией тонкой кишки более 4 м и ПГКЭ наблюдалась обратная зависимость, по-видимому, связанная с непродолжительным временем, прошедшим после операции и недостаточным для развития компенсаторных процессов. Клинико-биохимические параметры крови были сопоставимы с интегральными характеристиками, отражающими нутритивный статус (*рисунок*).

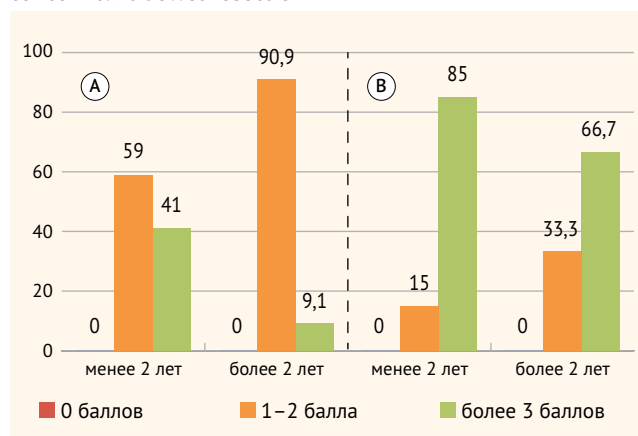
Анализируя данные скрининга нутритивного риска по международной шкале NRS-2002 (Nutrition Risk Screening), можно заключить, что в срочной нутритивной коррекции в группе с резекцией менее 4 м и ПГКЭ в сроки менее 2 лет после операции нуждался 41% пациентов, а в более позднем периоде (свыше 2 лет) – только 7%, что обусловлено адаптационными механизмами пищеварительной системы. При этом нуждались в динамическом наблюдении в группе с меньшим временем после операции 41% пациентов, а в группе пациентов в более позднем послеоперационном периоде, составляющим более 2 лет, – 93% пациентов, что достоверно различается.

Традиционная схема лечения SBS-IF (кишечная недостаточность, связанная с синдромом короткой кишки) включает следующие положения:

1. В первую очередь при SBS-IF следует восстанавливать жидкостный и электролитный баланс, затем – нутриентный [8–11].
2. При SBS-IF невозможно полное восполнение через рот и желудочно-кишечный тракт, необходимо использование различных объемов парентерального питания [12–14]. Парентеральное введение целесообразно проводить круглосуточно, однако при этом лимитируется двигательная активность, редуцируется сексуальная жизнь (особенно у пациентов со стомой).
3. Объем и характер инфузионно-нутриционных программ должны определяться с учетом объема и уровня резекции, состояния и функционального резерва

● **Рисунок.** Распределение пациентов в зависимости от необходимости назначения (нуждаемости) нутритивной поддержки при различных сроках, прошедших после перенесенной сочетанной резекции кишечника

● **Figure.** Distribution of patients according to the need (requirement) for nutritional support at different periods after concomitant bowel resection



А – с удалением менее 4 м тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомией;
Б – с удалением более 4 м тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомией.

органов, лимитирующих усвоение, их адаптивных возможностей (выраженность кишечной недостаточности, гепаторенальной дисфункции, тяжести сопутствующей патологии, тяжести состояния пациента, отклонение от нормативов его гомеостаза), что отражается в АВД [1, 2] и общих рекомендациях.

На основании полученных данных и анализа традиционных алгоритмов лечения SBS-IF нами были предложены оригинальные схемы коррекции, учитывающие в том числе степень кишечной недостаточности и ФР органов, лимитирующих усвоение. Они включали:

- 1) парентеральную коррекцию белково-энергетического гомеостаза с учетом ФР печени (Аминостерил Н-Гепа + Омегавен + глюкоза 10%), почек (Аминостерил КЕ Нефро + Омегавен + глюкоза 10%); при сохраненном или частично сохраненном ФР печени – СМОФКабивен или Кабивен;
- 2) усилители: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, аргинин, глутамин, по показаниям – экстракорпоральная детоксикация (ЭКД);
- 3) в отдаленном периоде при суперкороткой кишке (тип С) – нутриционная реабилитация по схеме: 1 мес. домашней нутриционной поддержки + 10 дней стационарной нутриционной коррекции вплоть до возможной трансплантации кишечника или других методов хирургической реабилитации;
- 4) дополнительное использование фармаконутриентов в структуре алиментации (для коррекции выпавших механизмов обработки рациона: ферменты, электролиты, анаболики, стимуляторы всасывания: солевой энтеральный раствор, разработанный в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, и пр., витамины, желчные кислоты, корректоры микробиоты, сопутствующие препараты);
- 5) при невозможности поддерживать гомеостаз консервативным путем прибегают к попытке оперативной коррекции.

По литературным данным перспективными также оказались практические подходы для активации регенерации с помощью малых молекул или секрета стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы. Для характеристики внутриклеточных маркеров метаболизма нами определялись продукты, участвующие в лизосомальном окислении.

При нормальном или сниженном катеписине L после лечения отмечалась стабилизация нутриционного статуса. Изменения концентрации катеписина L в крови до проведения адъювантной химиотерапии сопровождались в 86% случаев признаками поражения печени (гепатомегалия, гепатоз, рост аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), фиброз, цирроз), в 87% – сердечно-сосудистой системы (дислипидемия, рост риска сердечно-сосудистых заболеваний), в 22% – поражения кишечника (мальабсорбция, снижение активности интестинальных ферментов), в 36% – селезенки (спленомегалия, анемия, тромбоцитопения), причем нутриционный риск был высоким.

После комбинированного лечения под прикрытием нутриционной коррекции у пациентов в 1-й и 2-й стадии

нутриционного угасания (НУ), несмотря на некоторое снижение нутритивных параметров, нутриционный риск был средним или не изменялся, а катеписин L в 69% случаев был близок даже к целевым значениям (в 1-й стадии НУ), в 25% имел тенденцию к снижению (у пациентов 2-й стадии НУ), а в 6% оставался повышенным (пациенты с 3-й и частично 2-й (у 15%) стадией НУ). Изменение уровня катеписина L под влиянием комбинации хирургического и химиотерапевтического лечения также коррелировало с данными БИМ (рост общей и внеклеточной воды прогностически неблагоприятен, а уровень катеписина L предельно низок). Это свидетельствует о влиянии катеписина L на метаболическую активность лизосом с последующим распадом нутриентных компонентов. Катеписин L может служить в качестве раннего маркера нутритивной дисфункции и еще одного маркера для определения тактики ведения онкопациентов, так как является также маркером неблагоприятного нутриционного прогноза и контроля за эффективностью проводимого лечения [15].

По результатам биоимпедансометрии состава тела у пациентов нами отмечен рост общей и внеклеточной воды, активной массы тела, фазового угла, что оказывалось прогностически неблагоприятным и свидетельствовало о связи катеписина L с метаболической активностью лизосом, последующим распадом клеточных компонентов и снижением синтеза белка. Катеписин L оказывался прогностическим фактором негативных восстановительных процессов, позволяющим, по-видимому, определять показания к стимуляции внутриклеточной регенерации, в частности, препаратами энтероглокагона-2. Его применение целесообразно, так как он способствует восстановлению слизистой кишечника (ворсин, обеспечивающих всасывание) и участвует в регуляции энергетического гомеостаза. Немного его обнаружено в естественной слизистой, велики концентрации гормона в слизистой оболочке подвздошной кишки (достигают 275 ± 32 пмоль/г) и в проксимальном отделе толстой кишки (179 ± 24 пмоль/г).

Эффективность применяемых нами программ оказалась существенно выше в сравнении со стандартными решениями. Целесообразность использования такой тактики подтверждена (помимо традиционных тестов) изменением метаболизма в лизосомах (по данным анализа уровня катеписина L с помощью ИФА в сыворотке крови рассматриваемых групп пациентов). Достоверной оказалась связь катеписина L (раннего маркера лизосомального повреждения) с риском развития нутриционно-метаболических сдвигов при колоректальном раке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные хорошо согласуются с результатами иммуноцитохимических определений локализации EG-клеток как источника биосинтеза энтероглокагона. Гормон способствует усилению гликогенеза в печени. При введении людям и грызунам глюкагоноподобного пептида-2 (GLP-2) E. Carlsson et al. обнаружили пролиферацию кишечного эпителия, усиление функции кишечника, стимуляцию всасывания (и даже замедление потери

костной массы и нейропротекцию), но самое главное, GLP-2 является гормоном, связывающим рост тканей кишечника и обмен веществ с потреблением питательных веществ, осуществляет свои биологические ответы через специфические рецепторы GLP-2. GLP-2 происходит из проглюкагона, обработанного прогормон-конвертазой (PC) 1 : 3. GLP-2 координирует трофический эффект слизистой оболочки, поглощение и усвоение питательных веществ в кишечнике [14]; обеспечивает противовоспалительный эффект, заживление и восстановление слизистой оболочки, уменьшение кишечной проницаемости для бактерий и увеличение скорости мезентериального кровообращения [16].

Обзор статей, дающих общее представление о терапевтических эффектах GLP-2, включает достаточно много источников [17–20]. Из данных литературы видно, что GLP-2 применяется и в лечении SBS. Пациенты с SBS, лечившиеся GLP-2 в течение 2 лет, демонстрировали улучшение различных показателей, включая улучшенную почечную функцию [21]. По данным T. Kaj et al., в эксперименте у крыс, подвергнутых последовательной поперечной энтеропластике (STEP) для лечения SBS, уровни GLP-2 после приема пищи увеличивались по сравнению с крысами с SBS, которые не были подвергнуты STEP. Увеличивалась и экспрессия рецепторов GLP-2, что свидетельствует о целесообразности применения GLP-2 при STEP [21]. Другие авторы также подтверждают данную позицию [22–25].

В педиатрической практике РФ также успешно применяют хирургическую реабилитацию. Учитывая опыт зарубежных коллег, комбинация оперативной коррекции с тедуглутидом наиболее эффективна. Ряд исследователей показали целесообразность применения тедуглутида (Гэттивестив) при химиотерапевтическом или радиационном компоненте лечения рака в комплексной (хирургической + консервативной) реабилитации [26, 27]. Введение тедуглутида (аналога GLP-2) до гамма-облучения продемонстрировало защитный эффект у мышей [26]. В стендовых докладах на конгрессе ESPEN многие ученые привели результаты исследований, указывающих на ускорение клинко-биохимической адаптации (молекулярной регенерации) при применении тедуглутида. B.A. Carter et al. выявили при сравнении стандартной схемы лечения SBS и схемы с тедуглутидом на основании изучения клинических признаков (стул, тошнота, масса и др.) преимущества использования последней [28]. Аналогичные данные о наступающем положительном эффекте при применении тедуглутида к 15-й неделе приводят R.S. Venick et al. и ряд других исследователей [29]. Это весьма современный подход к возможностям гормональной регуляции регенераторных процессов. Действительно, по-видимому, перспективны практические подходы для активации регенерации [30–33] с помощью малых молекул или секретов стволовых клеток, который содержит широкий репертуар факторов роста, цитокинов, пептидов, а также внеклеточные везикулы.

Таким образом, регенеративные аспекты гормональной (энтероглюкагоновой) регуляции функций кишечника

после его обширной резекции и искусственная алиментация плотно связаны [34–38]. В целом при регенерации используются несколько механизмов:

- 1) дифференцировка постнатальных стволовых клеток;
- 2) пролиферация дифференцированных клеток;
- 3) транзитная дифференцировка;
- 4) прямая трансдифференцировка.

Управление функциями всех клеток организма осуществляется интегральной нейроэндокринной системой, объединяющей регуляцию за счет нейромедиаторов и гормонов, которые различаются скоростью ответа на стимулы и его продолжительностью. Наиболее универсальной его формой является внутриклеточная регенерация. До настоящего момента, однако, у человека возможна только физиологическая регенерация. Кроме того, 3D-печать кишечника, ставшая доступной в ряде клиник мира (например, в Корнеллском университете), позволяет понять, как развиваются клетки под влиянием движения жидкости и пищи, что весьма важно при оценке возможностей препаратов, стимулирующих регенераторные процессы, в частности тедуглутида (Гэттивестив).

Тем не менее ученые Университета Онтарио доказали, что за восстановление поврежденного или утерянного хвоста у леопардовых гекконов отвечает специальный механизм регенерации, запуск которого осуществляется с помощью стволовых клеток. Однако, в отличие от ящериц, люди плохо справляются с травмами спинного мозга, и с другими повреждениями различного генеза. При травмах образуется рубцовая ткань, которая быстро закрывает рану, но в то же время предотвращает регенерацию. Не менее интересны сведения о природе гормонов линьки у насекомых (альфа-экдизона и экдистерона) и пресмыкающихся (когда змея, например, сбрасывает кожу и обрастает новой). Восстановление же утерянного (в том числе резецированного) органа у человека – наиболее трудный и наименее изученный регенераторный процесс, направленный в настоящее время только на максимальную адаптацию оставшейся культы органа к новым условиям жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рассмотрении возможностей пожизненной коррекции нутритивных нарушений вследствие сочетанных обширных резекций выдвинута позиция – рассматривать эти состояния как критические и, соответственно, в программы нутриционной реабилитации включать соответствующие компоненты (раннюю ЭКД, глутамин, аргинин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, химусоподобные составы, фармаконутриенты и др.). В позднем реабилитационном периоде надо применять тканеинженерные конструкции, хирургические методы реабилитации при SBS (операции Бианчи, трансплантацию кишечника), а также фармаконутриенты – регуляторы регенераторных процессов, на данном этапе – репаративную клеточную регенерацию, в частности, с помощью препарата тедуглутид (препарат энтероглюкагона-2 Гэттивестив), способствующего росту ворсин кишечника. В будущем

это могут быть и замещающие тканеинженерные конструкции, и, наконец, регулируемая органная регенерация, запускаемая особым образом персонализированно фармакологически настроенными нейрорегуляторными процессами, как это осуществляется у ряда особей в живой природе.

До настоящего времени для выбора оптимального алгоритма целесообразно пользоваться АВД как наиболее полно отражающим метаболические расстройства после обширных резекций кишечника различного уровня и объема. Алгоритм индивидуальной программы нутритивной коррекции необходимо выбирать,

опираясь на степень кишечной недостаточности, тяжесть состояния и ФР организма, АВД с включением тедуглутида (Гэттестив) в показанных случаях в программу оптимизированной нутриционной терапии, так как известно, что GLP-2 стимулирует пролиферацию клеток кишечных крипт и всасывание в тонком кишечнике. Дорожная карта пациентов с суперкороткой кишкой должна включать многопрофильный стационар с отделением нутрициологии.



Поступила / Received 21.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023

Принята в печать / Accepted 10.04.2023

Список литературы / References

- Петриков С.С., Хубутий М.Ш., Попова Т.С. (ред.). *Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 1168 с. Petrikov S.S., Khubutiy M.Sh., Popova T.S. (eds.). *Parenteral and enteral nutrition. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 1168 p. (In Russ.)
- Костюченко Л.Н. (ред.). *Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта*. М.: БОРГЕСС; 2019. 346 с. Kostyuchenko L.N. (ed.). *Nutrition in oncology of the digestive tract*. Moscow: BORGESS; 2019. 346 p. (In Russ.)
- Сперанский А.П. (ред.). *Учебное пособие по физиотерапии*. М.: Медицина; 1975. 280 с. Speransky A.P. (ed.). *Textbook on physiotherapy*. Moscow: Meditsina; 1975. 280 p. (In Russ.)
- Гальперин Ю.М., Костюченко Л.Н. *Применение питательных смесей НУТРИХИМ в хирургии и травматологии: методические рекомендации*. М.; 1979. 23 с. Galperin Yu.M., Kostyuchenko L.N. *The use of NUTRIKHIM nutrient mixtures in surgery and traumatology: guidelines*. Moscow; 1979. 23 p. (In Russ.)
- Пилат Т.Л. (ред.). *Детоксикационное питание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Pilat T.L. (ed.). *Detox food*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. *Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации*. М.; 2021. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/190_2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Achkasov S.I., Belous S.S., Belousova E.A. et al. *Irritable bowel syndrome: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 43 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/190_2.
- Хатьков И.Е. (ред.). *Очерки клинической энтерологии*. М.: Consilium Medicum; 2021. 480 с. Khatkov I.E. (ed.). *Essays on clinical enterology*. Moscow: Consilium Medicum; 2021. 480 p. (In Russ.)
- O'Keefe S.J., Buchman A.L., Fishbein T.M., Jeejeebhoy K.N., Jeppesen P.B., Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6–10. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.10.002>.
- Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1111–1134. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)70064-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)70064-x).
- Nightingale J., Woodward J.M. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55(Suppl. 4):iv1–12. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108>.
- Fukudo S., Okumura T., Inamori M., Okuyama Y., Kanazawa M., Kamiya T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193–217. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>.
- Hofstetter S., Stern L., Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):495–504. <https://doi.org/10.1185/03007795.2013.784700>.
- Jeppesen P.B. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(Suppl. 1):8S–13S. <https://doi.org/10.1177/0148607114520994>.
- Carlsson E., Bosaeus I., Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2003;22(5):445–452. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00042-6](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00042-6).
- Костюченко Л.Н., Варванина Г.Г., Добровольская Н.Ю., Круглов А.Д., Лычкова А.Э. Новые подходы к определению тактики нутриционного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):434–439. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95494>.
- Kostyuchenko L.N., Varvanina G.G., Dobrovolskaya N.Yu., Kuglov A.D., Lychkova A.E. New approaches to determining the nutritional treatment tactics in patients with malignant neoplasms. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):434–439. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95494>.
- Lovshin J., Drucker D. Synthesis, secretion and biological actions of the glucagon-like peptides. *Pediatr Diabetes*. 2000;1(1):49–57. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2000.010108.x>.
- Bremholm L., Hornum M., Henriksen B.M., Larsen S., Holst J.J. Glucagon-like peptide-2 increases mesenteric blood flow in humans. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(3):314–319. <https://doi.org/10.1080/00365520802538195>.
- Ziegler T.R., Benfell K., Smith R.J., Young L.S., Brown E., Ferrari-Baliviera E. et al. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14(Suppl. 4):137S–146S. <https://doi.org/10.1177/0148607190014004201>.
- Drucker D.J., Boushey R.P., Wang F., Hill M.E., Brubaker P.L., Yusta B. Biologic properties and therapeutic potential of glucagon-like peptide-2. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(Suppl. 5):S98–100. <https://doi.org/10.1177/014860719902300524>.
- Estall J.L., Drucker D.J. Glucagon-like Peptide-2. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:391–411. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111223>.
- Kaji T., Tanaka H., Wallace L.E., Kravarsic D., Holst J., Sigalet D.L. Nutritional effects of the serial transverse enteroplasty procedure in experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2009;44(8):1552–1559. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.001>.
- Perez A., Duxbury M., Rocha F.G., Ramsanahie A.P., Farivar R.S., Varnholt H. et al. Glucagon-like peptide 2 is an endogenous mediator of postresection intestinal adaptation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29(2):97–101. <https://doi.org/10.1177/014860710502900297>.
- Li H., Wu G.H., Chen J. Effect of glucagon-like peptide 2 on the intestinal mucosal immunity and correlative cytokines in mice with gut ischemia/perfusion injury. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2006;9(1):67–70. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437377/>.
- Kaji T., Tanaka H., Redstone H., Wallace L.E., Holst J.J., Sigalet D.L. Temporal changes in the intestinal growth promoting effects of glucagon-like peptide 2 following intestinal resection. *J Surg Res*. 2009;152(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.05.007>.
- Garrison A.P., Dekaney C.M., von Allmen D.C., Lund P.K., Henning S.J., Helmrath M.A. Early but not late administration of glucagon-like peptide-2 following ileo-cecal resection augments putative intestinal stem cell expansion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(3):G643–650. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90588.2008>.
- Boushey R.P., Yusta B., Drucker D.J. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res*. 2001;61(2):687–693. Available at: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/61/2/687/507853/Glucagon-like-Peptide-GLP-2-Reduces-Chemotherapy>.
- Tavakkolizadeh A., Shen R., Abraham P., Kormi N., Seifert P., Edelman E.R. et al. Glucagon-like peptide 2: a new treatment for chemotherapy-induced enteritis. *J Surg Res*. 2000;91(1):77–82. <https://doi.org/10.1006/jsr.2000.5917>.
- Carter B.A., Hill S., Horslen S., Kocoshis S., Youssef N.N., Venick R.S. SUN-LB011: Successful Intestinal Adaptation with Teduglutide in Children with Short Bowel Syndrome (SBS). *Clin Nutr*. 2015;34(Suppl. 1):S239. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(15\)30732-9](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(15)30732-9).
- Venick R.S., Horslen S., Carter B.A., Kocoshis S., Youssef N.N., Hill S. SUN-LB013: Nutritional Status Maintained with Teduglutide Treatment in Children with Short Bowel Syndrome (SBS). *Clin Nutr*. 2015;34(Suppl. 1):S240. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(15\)30734-2](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(15)30734-2).

30. Brugnattelli V, Turco F., Freo U., Zanette G. Irritable Bowel Syndrome: Manipulating the Endocannabinoid System as First-Line Treatment. *Front Neurosci.* 2020;14:371. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00371>.
31. Bar-Meir S., Chowers Y., Lavy A., Abramovitch D., Sternberg A., Leichtmann G. et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115(4):835–840. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70254-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70254-9).
32. Sandborn WJ., Löfberg R., Feagan B.G., Hanauer S.B., Campieri M., Greenberg G.R. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8):1780–1787. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41992.x>.
33. Kane S.V., Schoenfeld P., Sandborn WJ., Tremaine W., Hofer T., Feagan B.G. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(8):1509–1517. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01289.x>.
34. Campieri M., Ferguson A., Doe W., Persson T., Nilsson L.G. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41(2):209–214. <https://doi.org/10.1136/gut.41.2.209>.
35. Greenberg G.R., Feagan B.G., Martin F., Sutherland L.R., Thomson A.B., Williams C.N. et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(13):836–841. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311303>.
36. Rutgeerts P., Löfberg R., Malchow H., Lamers C., Olaison G., Jewell D. et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331(13):842–845. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409293311304>.
37. Thomsen O.O., Cortot A., Jewell D., Wright J.P., Winter T., Veloso F.T. et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(6):370–374. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390603>.
38. De Hertogh G., Geboes K. Crohn's disease and infections: a complex relationship. *MedGenMed.* 2004;6(3):14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1435589/>.

Информация об авторах:

Костюченко Людмила Николаевна, академик РАЕ, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией нутрициологии, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; Lkostyuchenko@mknc.ru

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующая отделом по патентной и изобретательской работе, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; a.lychkova@mknc.ru

Костюченко Марина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медицины катастроф, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; kostiuchenko_mv@rsmu.ru

Information about the authors:

Lyudmila N. Kostyuchenko, Acad. RAE, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Nutrition, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Lkostyuchenko@mknc.ru

Alla E. Lychkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Patent and Inventive Work Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; a.lychkova@mknc.ru

Marina V. Kostyuchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Disaster Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; kostiuchenko_mv@rsmu.ru

