

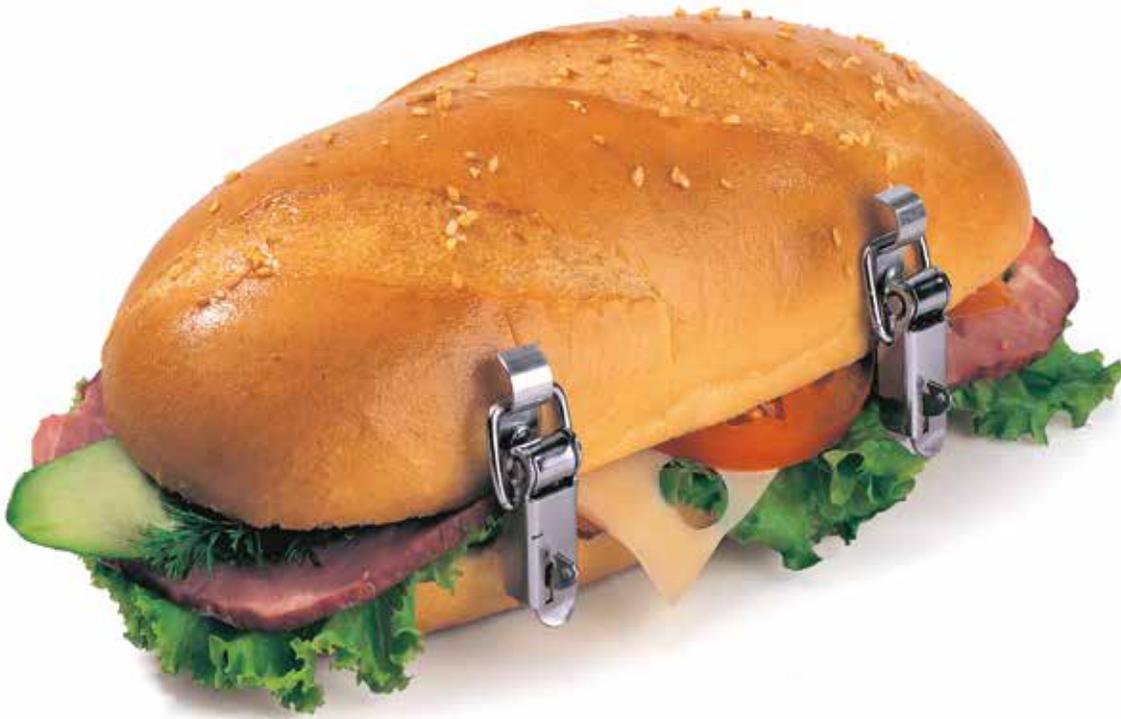
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 18

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 «Фонтграфика»

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

Дата выхода в свет 31 октября 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

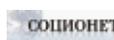
Периодичность: 23 выпуска в год

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» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.03.2023
№4	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.03.2023
№5	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2023
№6	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2023
№9	«Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	31.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2023
№13	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.08.2023
№15	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2023
№16	«Кардиология» <i>гл. ред. вып. Явлов Игорь Семенович</i>	30.09.2023
№17	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2023
№20	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2023



Founder and publisher:
REMIUM 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@remidium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMIDIUM GROUP LLC:

<https://remidium.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 П15802

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

Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on October 31, 2023.

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

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

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>	31.05.2023
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:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

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 Vandeplass), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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*)

Еровиченков 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*)

Корунская 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*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

A.A. Erovinchenkov, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

Содержание

Функциональные заболевания органов ЖКТ

- Егоров И.В.
Функциональная диспепсия: современные патогенетические аспекты и терапевтические подходы. 9
- Ливзан М.А., Гаус О.В.
Модуляция микробиоты как таргетная мишень в курации пациента с синдромом раздраженного кишечника 18

Заболевания пищевода и желудка

- Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
Современные аспекты ведения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью 28

Заболевания билиарной системы и печени

- Островская А.С., Маевская М.В.
Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. 35
- Цуканов В.В., Черепнин М.А., Савченко А.А., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Борисов А.Г., Беленюк В.Д., Тонких Ю.Л.
Субпопуляционный состав NK-клеток крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом 44
- Скворцов В.В., Коломыцев В.В., Горюнова Л.В.
Возможности современной фармакотерапии у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди 52
- Шиповская А.А., Курбатова И.В., Ларина Н.А., Дуданова О.П.
Сравнительная характеристика триглицеридглюкозного индекса и гомеостатического индекса инсулинорезистентности при разных формах неалкогольной жировой болезни печени. 59
- Шумская Ю.Ф., Гончар А.П., Мнацаканян М.Г., Блохин И.А., Решетников Р.В., Васильев Ю.А.
Влияние плотности печени на тяжесть течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование 68
- Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С.
Неалкогольная жировая болезнь печени и риск злокачественных новообразований 75
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Белковец А.В., Николаев К.Ю., Овсянникова А.К.
Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза 84
- Скворцов В.В., Малякина Э.А., Малякин Г.И.
Применение фитокомпонентов в комплексной терапии хронического некалькулезного холецистита 97

Заболевания кишечника

- Пахомова И.Г.
Болевой абдоминальный синдром у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: особенности подбора терапии. 101
- Орешко Л.С., Цховребова З.М.
Достаточно ли безглютеновой диеты для лечения целиакии? 108
- Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Голошубина В.В., Попилов М.А.
Синдром диареи: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи 115
- Егоров Д.В., Лазарева Ю.А., Селивёрстов П.В.
Подходы к ведению пациентов хирургического профиля с антибиотик-ассоциированной диареей легкого течения 128
- Сереброва С.Ю., Кургузова Д.О., Красных Л.М., Василенко Г.Ф., Демченкова Е.Ю., Еременко Н.Н., Карева Е.Н., Прокофьев А.Б.
Синдром раздраженного кишечника: современные представления о патологии и возможности ее коррекции 134
- Волчкова Е.А., Легкова К.С., Ардатская М.Д.
Микроскопический колит неполного коллагенового типа в сочетании с лактазной недостаточностью. 142

Коморбидный пациент

- Тарасова Л.В., Кучерова Н.Ю., Цыганова Ю.В.
Клинический случай раннего мультифокального атеросклероза, осложненного острым коронарным синдромом, у молодого мужчины с язвенным колитом. 151
- Бровин Д.Л., Кулешова Д.В., Дементьева О.Ф., Маликов К.Н., Долгушев Д.А., Середа В.П.
Развитие инфекционного эндокардита аортального клапана у 85-летнего мужчины вследствие транслокации кишечной флоры 160
- Тишкина С.В., Шеменкова В.С., Константинова Е.В.
Характеристика нутритивного статуса пациентов с хронической болезнью почек. 166
- Федоринов Д.С., Лядов В.К., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Гейдаров Р.Н., Шашков И.А., Михайлович В.М., Суржиков С.А., Лядова М.А., Сычев И.В., Галкин В.Н., Поддубная И.В., Сычев Д.А.
Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное обсервационное исследование 175



Content

Functional gastrointestinal diseases

Egorov I.V. Functional dyspepsia: modern pathogenetic aspects and therapeutic approaches	9
Livzan M.A., Gaus O.V. Modulation of microbiota as a target in the management of patients with irritable bowel syndrome	18

Diseases of the esophagus and stomach

Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L. Modern aspects of managing patients with non-erosive reflux disease	28
--	----

Liver diseases

Ostrovskaya A.S., Maevskaya M.V. Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases	35
Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Borisov A.G., Belenyuk V.D., Tonkikh Ju.L. Subpopulation composition of blood NK cells in patients with hepatitis C with genotype 1 or 3	44
Skvortsov V.V., Kolomytsev V.V., Goryunova L.V. Possibilities of modern pharmacotherapy in patients with dysfunction of the sphincter of Oddi	52
Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Larina N.A., Dudanova O.P. Comparative characteristics of the triglyceride-glucose index and the homeostatic index of insulin resistance in various forms of non-alcoholic fatty liver disease	59
Shumskaya Yu.F., Gonchar A.P., Mnatsakanyan M.G., Blokhin I.A., Reshetnikov R.V., Vasilev Yu.A. Influence of liver attenuation on the severity of course COVID-19: a retrospective cohort study	68
Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of malignant tumors	75
Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Belkovets A.V., Nikolaev K.Yu., Ovsyannikova A.K. Features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic genesis	84
Skvortsov V.V., Malyakina E.A., Malyakin G.I. The role of phytocomponents in the complex therapy of chronic non-calculous cholecystitis	97

Bowel disease

Pakhomova I.G. Abdominal pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome: features of selection of therapy	101
Oreshko L.S., Tskhovrebova Z.M. Is a gluten-free diet enough to treat celiac disease?	108
Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Goloshubina V.V., Popilov M.A. Diarrhea syndrome: current aspects of differential diagnosis and treatment at the stage of primary health care	115
Egorov D.V., Lazareva Yu.A., Seliverstov P.V. Approaches to the management of surgical patients with antibiotic-associated mild diarrhea	128
Serebrova S.Yu., Kurguzova D.O., Krasnykh L.M., Vasilenko G.F., Demchenkova E.Yu., Eremenko N.N., Kareva E.N., Prokofiev A.B. Irritable bowel syndrome: modern ideas about pathology and the possibility of its correction	134
Volchkova E.A., Legkova K.S., Ardatskaya M.D. Microscopic colitis of incomplete collagen type in combination with lactase deficiency	142

Comorbid patient

Tarasova L.V., Kucherova N.Yu., Tsyganova Yu.V. A clinical case of early multifocal atherosclerosis complicated by acute coronary syndrome in a young man with ulcerative colitis	151
Brovin D.L., Kuleshova D.V., Dementeva O.F., Malikov K.N., Dolgushev D.A., Sereda V.P. Infective endocarditis of the aortic valve in an 85-year-old man due to translocation of the intestinal flora	160
Tishkina S.V., Shemenkova V.S., Konstantinova E.V. Characteristics of nutritional status in patients with chronic kidney disease	166
Fedorin D.S., Lyadov V.K., Abdullayev Sh.P., Kachanova A.A., Heydarov R.N., Shashkov I.A., Mikhailovich V.M., Surzhikov S.A., Lyadova M.A., Sychev I.V., Galkin V.N., Poddubnaya I.V., Sychev D.A. Pharmacogenetic markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy in patients with gastrointestinal tumors: a prospective observational study	175

Функциональная диспепсия: современные патогенетические аспекты и терапевтические подходы

И.В. Егоров, <https://orcid.org/0000-0001-5896-429X>, ilegor@mail.ru

Институт интегративной семейной терапии; 117638, Россия, Москва, Симферопольский проезд, д. 1

Резюме

Функциональная диспепсия, распространенность которой в мире составляет до 20%, остается как причиной ограничения повседневной активности пациентов, так и очевидным экономическим бременем из-за затрат на здравоохранение. Несмотря на обширные исследования, этиология диспепсии у большинства пациентов остается неизвестной. Двигательная дисфункция кишечника долгое время считалась основной причиной, но недавние исследования показывают, что иммунные патофизиологические и молекулярные влияния в двенадцатиперстной кишке являются более вероятными предрасполагающими факторами. У большинства пациентов с этим заболеванием выявляется эозинофилия и увеличение тучных клеток как в двенадцатиперстной кишке, так и в слизистой оболочке желудка. В настоящее время появляется все больше данных о значимой роли нарушенной парацеллюлярной проницаемости слизистой, что у пациентов с функциональной диспепсией ассоциировано с субклиническим воспалением в подслизистом слое. Это объясняет слабую эффективность принятых лечебных мер. Практика показывает, что после эрадикационной терапии у большинства пациентов симптомы сохраняются или возвращаются. Ингибиторы протонной помпы и антидепрессанты не помогают при постпрандиальном дистресс-синдроме. Предлагается лечение монтелукастом и кромолином, однако пока этот подход не имеет распространения. Поэтому очевидна необходимость поиска иных терапевтических подходов. Один из них – более широкое использование прокинетики, самым современным из которых является акотиамид. Механизм его действия имеет сходство с предыдущими поколениями прокинетики (торможение активности ацетилхолинэстеразы), но отличается отсутствием вмешательства в дофаминергию, за счет чего препарат имеет куда меньше побочных явлений. Кроме того, обсуждается его влияние на выработку грелина, физиологическая роль которого активно изучается.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, патогенез, кишечные глиальные клетки, дегрануляция эозинофилов, грелин, акотиамид

Для цитирования: Егоров ИВ. Функциональная диспепсия: современные патогенетические аспекты и терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2023;17(18):9–14. <https://doi.org/10.21518/ms2023-300>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Functional dyspepsia: modern pathogenetic aspects and therapeutic approaches

Ilia V. Egorov, <https://orcid.org/0000-0001-5896-429X>, ilegor@mail.ru

Institute of Integrative Family Therapy; 1, Simferopolskiy Proezd, Moscow, 117638, Russia

Abstract

Functional dyspepsia, affecting up to 20% of individuals worldwide, remains both a cause of decreased activity of patients' daily life and an obvious economic burden due to healthcare costs. Despite extensive research, the etiology of dyspepsia is unknown in most patients. Intestinal motility dysfunction has long been considered the major culprit, but recent studies suggest that immune pathophysiological and molecular effects in the duodenum are far more likely predisposing factors. Eosinophilia and an increase in mast cells in both the duodenum and gastric mucosa are identified in most patients with this disease. More and more data on the significant role of impaired paracellular permeability of the intestinal mucosa are now available. It is associated with subclinical inflammation in the submucosal layer in patients with functional dyspepsia. This explains the poor effectiveness of the treatments taken. The evidence from practice suggests that symptoms persist or return after eradication therapy in most patients. Proton pump inhibitors and antidepressants do not ease postprandial distress syndrome. Montelukast and cromolyn therapy has been proposed, but this approach is not yet widely popular. Therefore, there is an obvious need in finding other therapeutic approaches. One of them is the increased use of prokinetics, the most recent of which is acotiamide. Its mechanism of action is similar to that of prior generation prokinetics (inhibition of acetylcholinesterase activity), but is distinguished by the absence of impact on dopaminergic, due to which the drug has far fewer side effects. In addition, its effect on the production of ghrelin, which physiological role is being actively studied, is discussed.

Keywords: functional dyspepsia, pathogenesis, enteric glial cells, eosinophil degranulation, ghrelin, acotiamide

For citation: Egorov IV. Functional dyspepsia: modern pathogenetic aspects and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):9–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-300>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Разделение симптоматики со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на органическую и функциональную диспепсию (ФД) относится уже к области студенческих знаний [1]. Согласно Римским критериям IV 2016 г. при ФД полный комплекс исследований не позволяет выявить у пациентов какой-либо причинный фактор. Как подчеркивалось и в предыдущей редакции критериев 2006 г., обсуждаемое состояние должно дебютировать как минимум за полгода до постановки диагноза, проявляясь клинически в течение последних трех месяцев [2]. К числу симптомов относятся:

- а) чувство переполнения в эпигастрии после еды три или более дня в неделю,
- б) чувство раннего насыщения три или более дня в неделю,
- в) боль в эпигастрии один или более дней в неделю,
- г) жжение в эпигастрии один или более дней в неделю,
- д) отсутствие признаков структурного заболевания по данным ЭГДС [3].

Функциональная диспепсия подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастриальной боли (СЭБ) в зависимости от преобладающих симптомов.

Этиология представляется не вполне ясной. Попытки увязать ФД с инфицированием *H. pylori*, а также использованием антибиотиков и НПВП [4] остаются неубедительными в отличие от гипотезы психогенной природы обсуждаемого состояния, у которой немало сторонников [5–7]. Между тем, даже если остановиться на этой концепции, оставались не до конца понятными сами патогенетические механизмы, через которые реализовывалось психогенное влияние. Как правило, они рассматривались достаточно механистически: нарушение перистальтики двенадцатиперстной кишки, ее гиперчувствительность к кислоте и аномальная реакция на липиды, медленное опорожнение желудка и нарушение желудочной аккомодации [8]. Однако сегодня все больше данных о том, что молекулярной основой патогенеза ФД является иммунная дисрегуляция.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Как известно, иммунитет человека можно разделить на врожденный и приобретенный (адаптивный). Компоненты врожденного иммунитета включают физические барьеры, химические барьеры, естественные клетки-киллеры, белки плазмы, дендритные клетки и др. Приобретенный иммунитет можно далее разделить на гуморальный (опосредованный В-лимфоцитами

и плазматическими клетками, которые продуцируют антитела) и клеточно-опосредованный иммунитет (опосредованный Т-клетками, такими как Т-хелперы и цитотоксические клетки). Собственная пластинка слизистой кишечника содержит В-клетки, Т-клетки, макрофаги, эозинофилы, тучные клетки и т. д. Любое изменение нормального состояния слизистой оболочки – будь то из-за бактерий, пищевых антигенов, аллергенов или других факторов – может вызвать высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6 и -8, моноцитарный хемотаксический белок 1, ФНО- α и др. Дендритные клетки обеспечивают презентацию антигенов. Все это стимулирует названные выше иммунокомпетентные клетки, которые в дальнейшем опосредуют воспалительный процесс.

Кишечные глиальные клетки (КГК) связывают иммунную систему с нервной благодаря способности секретировать, помимо медиаторов воспаления, фактор роста нейронов. КГК не только поддерживают целостность эпителиального барьера слизистой, выступая в качестве компонента врожденной иммунной системы, но и функционируют как антиген-презентирующие клетки. Кроме того, они контролируют функционирование гладкой мускулатуры кишечника [9, 10]. В исследовании, проведенном К. Tominaga [11], у крыс, подвергшихся стрессу, отмечались структурные изменения в КГК. Известно, что стресс стимулирует ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» для высвобождения различных, связанных со стрессом медиаторов (кортикотропин-рилизинг-фактор, глюкокортикоиды, серотонин, глутамат, а также нейротрофический фактор глиальных клеток – НФГК), что, по-видимому, и изменяло внутриклеточную структуру КГК. Выделяемые ими в ответ цитокины опосредуют передачу сигналов кальция и влияют на энтеральную нервную систему.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Известно, что кортикотропин-рилизинг-фактор снижает экспрессию белков плотных контактов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у крыс, подвергшихся острому стрессу [12]. Это вполне укладывается в новое понимание роли плотных контактов в патогенезе ФД: в настоящее время появляется все больше данных о значимой роли нарушенной парацеллюлярной проницаемости слизистой [13]. Так, в исследовании Н. Vanheel было показано, что у пациентов с ФД отмечается более низкое трансэпителиальное электрическое сопротивление, а также увеличенная парацеллюлярная проницаемость, что свидетельствует об отсутствии целостности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на микроскопическом уровне [14]. И связано это в основном со снижением экспрессии белков, отвечающих за плотные контакты

клеток. Более детальный анализ показал, что ослабление эпителиального барьера у пациентов с ФД ассоциировано с субклиническим воспалением в подслизистом слое. Выявлена значительная связь между степенью повышения проницаемости, уровнем экспрессии адгезивных белков и выраженностью субклинического воспаления.

Исследование, проведенное С. Cirillo, задокументировало инфильтрацию подслизистого слоя тучными клетками [15]. В другом исследовании, проведенном F. Tanaka [16], у пациентов с ФД экспрессия НФГК была увеличена и дополнительно коррелировала с симптомами. Эти исследователи предположили, что в ответ на легкое воспаление двенадцатиперстной кишки эпителиальные клетки высвобождают НФГК как модулятор воспаления и, таким образом, защищают КГК.

Немало исследований показало увеличение количества эозинофилов у пациентов с ФД и было объединено в хорошо спланированные системный обзор и метаанализ, которые показали, что большинство пациентов с этим заболеванием продемонстрировали эозинофилию и увеличение тучных клеток в двенадцатиперстной кишке. Помимо дуоденальной инфильтрации, в слизистой оболочке желудка отмечалась та же картина [17]. Исследование «случай – контроль», проведенное N. Talley в шведской популяции, показало значительную связь эозинофильного инфильтрата и неязвенной диспепсии у пациентов после того, как все другие состояния, которые могут вызывать эозинофилию, такие как аллергия, паразитарная инвазия и т. д., были исключены [18]. В другом исследовании, проведенном Du Lijun на пациентах стационаров, в двенадцатиперстной кишке наблюдалась более выраженная эозинофильная дегрануляция по сравнению с контрольной группой [19]. В другом когортном исследовании, проведенном M. Walker, при биопсии двенадцатиперстной кишки у пациентов с симптомами раннего насыщения и переполнения после приема пищи было обнаружено увеличение количества эозинофилов в пересчете на квадратный миллиметр [20]. Результаты этих исследований подтверждают роль эозинофилов и, возможно, тучных клеток в патофизиологии ФД. Тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы установить причинную роль эозинофилов и, соответственно, разработать лучшие терапевтические стратегии.

РОЛЬ ГРЕЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В XXI в. началось активное изучение грелина, который синтезируется энтероэндокринными клетками слизистой оболочки дна желудка. Его роль первоначально сводили только к усилению секреции соматотропного гормона и стимуляции аппетита, за что грелин прозвали «гормоном голода» [21]. Теперь доказан широкий спектр его действия. Грелин является регулятором способности к обучению, влияет на память, когнитивные функции мозга, процессы сна и бодрствования, защищает от беспокойства и депрессии, что доказано клинически и подтверждено экспериментально [22]. Грелин усиливает анаболизм,

участвует в регуляции роста, а главное, в поддержании гомеостаза. Оказалось, что он необходим для реализации репродуктивной функции [23]. A. Kheradmand описал его антиоксидантное действие [24].

В этом многообразии физиолого-биохимических эффектов грелина есть и влияние на моторику ЖКТ, на метаболизм липидов и углеводов, стимуляция желудочной секреции. Ацилированный грелин является активной формой этого медиатора. От него, в частности, зависит опорожнение желудка от пищи у здоровых добровольцев. А это уже гипотетически связывает ацил-грелин с симптоматикой ФД, поскольку задержка опорожнения желудка может быть связана с ощущением переполненности желудка после приема пищи и тяжелым ранним чувством насыщения у таких пациентов.

Это предположение было подтверждено еще 15 лет назад японскими исследователями [25], изучившими зависимость между опорожнением желудка и уровнем грелина при ФД. По их данным, у таких пациентов показатели ацилированного грелина были значительно ниже, чем у здоровых добровольцев, тогда как время эвакуации содержимого из желудка было куда дольше и обратно коррелировало с уровнем грелина.

Это лишь краткий обзор некоторых современных данных о патогенезе функциональной диспепсии, за рамками которого остались вопросы постинфекционных иммунных механизмов, роль микробиоты, активно сейчас обсуждаемая, и изучение генетических предпосылок [26, 27]. Но и этого достаточно, чтобы понять, что ФД представляется сегодня процессом куда более сложным, чем это виделось в 1988 г., когда сам термин был введен в клиническую практику принятием Римских критериев I.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Переходя к обсуждению терапевтической стратегии, приходится признать, что используемые в настоящее время схемы и лекарственные препараты приносят облегчение совсем не так часто, как хотелось бы, либо их эффективность кратковременна.

Эффект эрадикационной терапии при ФД был предметом большого количества плацебо-контролируемых исследований. Ввиду отсутствия реальной этиотропной терапии международные гайдлайны, опираясь на метаанализы [28], навязчиво рекомендуют эрадикацию *H. pylori*, ссылаясь на ее «лечебный потенциал» [29]. При этом даже эксперты Maastricht IV честно признают: избавление от хеликобактера приводит к долговременному облегчению симптомов у одного из двенадцати пациентов с ФД [30], в то время как у остальных симптомы сохраняются или возвращаются, несмотря на эрадикацию.

Такая же неоднозначная ситуация складывается с ингибиторами протонной помпы (ИПП). С одной стороны, многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали благоприятный эффект ИПП при ФД, выражающийся, по данным метаанализов, в том, что эффективность лечения ИПП выше, чем у плацебо,

на 10–20% [31]. С другой стороны, при анализе подгрупп эффекты ИПП ограничиваются синдромом эпигастральной боли (СЭБ), тогда как симптомы нарушения моторики в виде постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) не реагируют на ИПП. Отечественные гастроэнтерологи также оценивают вклад этой группы лекарств как весьма скромный: ИПП эффективны у 33% пациентов с ФД [32].

Антидепрессанты используются при безуспешности вышеупомянутых методов лечения. Эффективность была подтверждена для трициклических антидепрессантов, но не для ингибиторов обратного захвата серотонина [33]. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании изучалось влияние amitриптилина (25 мг в течение 2 нед., затем 50 мг в течение 10 нед.), эсциталопрама (10 мг в течение 12 нед.) и плацебо у 292 пациентов. В то время как эсциталопрам не показал никакого эффекта, amitриптилин значительно уменьшил интенсивность боли в животе по сравнению с плацебо [34]. Однако опять же при ПДС такой подход нельзя считать оптимальным.

Фитотерапевтические средства давно используются в медицине и при изучении в плацебо-контролируемых исследованиях показали отрыв от плацебо по эффективности при лечении ФД. Такие препараты представляют собой в основном фиксированные комбинации масла мяты и тмина или смеси иберийки горькой, полыни, горечавки и корня дягиля, обычно в сочетании со спазмолитическими и седативными экстрактами [35].

Несколько исследований, проведенных на педиатрических пациентах с эозинофилией двенадцатиперстной кишки с применением монтелукаста, известного в основном как противоастматическое средство, показали многообещающие результаты [36]. Монтелукаст был эффективен в контроле симптомов у пациентов с ФД, хотя плотность эозинофилов и уровень их активации не изменились через 21 день лечения [37]. Кроме того, у детей с диспепсией и дуоденальной эозинофилией, которые не реагировали на H₂-блокаторы, использование перорального кромолина, который является стабилизатором тучных клеток, показало улучшение симптомов у 89% пациентов [38]. В дальнейшем проводились и другие работы в этом направлении, но на уровень рекомендаций такая терапевтическая тактика не вышла [39].

МЕСТО ПРОКИНЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Поскольку нарушения моторики являются основным патогенетическим механизмом ФД, особенно в форме ПДС, немалый потенциал видится в применении прокинетики. Метаанализ 14 исследований показал, что они более эффективны, чем плацебо [40]. Однако кардиотоксические свойства домперидона, и в первую очередь метоклопрамида, выражающиеся в удлинении интервала QT, ограничивают их длительное применение. В России врачи хорошо знакомы с другим прокинетиком – итоприда гидрохлоридом, двойной механизм действия которого хорошо изучен: на рынке эта молекула присутствует почти 30 лет. С одной стороны, препарат ингибирует

ацетилхолинэстеразу (АХЭ), не позволяя разрушаться ацетилхолину – важнейшему естественному медиатору-прокинетику для ЖКТ. Но с другой стороны, так же как метоклопрамид и домперидон, итоприд влияет на дофаминергию через D₂-рецепторы, что теоретически может вызвать негативные эффекты со стороны сердца [41]. Впрочем, это не влияет на отношение к итоприда гидрохлориду как к достаточно безопасному средству.

В 2013 г. мир облетело сообщение о появлении в Японии нового прокинетики – акотиамида, отличного от всех известных на тот момент. Российские гастроэнтерологи могли узнавать новости лишь по публикациям, количество которых росло с каждым годом по экспоненте [42]. Буквально за несколько лет итоприд перестал быть в японских клинических рекомендациях препаратом выбора при ФД (хотя молекула итоприда, напомним, была разработана и выпущена именно в Японии), а его место занял акотиамид [43], безопасность которого оценивалась значительно выше: продолжительность лечения оригинальным итопридом (согласно инструкции) в исследованиях составляла 8 нед., тогда как акотиамидом – до 28 нед.

Сегодня же наши соотечественники могут сами убедиться в эффективности обсуждаемой молекулы, потому что в России вышел первый препарат с данным МНН Диспевикт® компании Dr. Reddys. Поэтому столь необходимо знать его механизм действия и особенности назначения. Диспевикт®, подобно итоприду, обратимо ингибирует активность АХЭ, продлевая жизнь ацетилхолина. Этому же способствует блокада пресинаптических мускариновых ауторецепторов. Влияния же на дофаминовые рецепторы не происходит [44], что способствует хорошей переносимости. Сообщалось, что акотиамид изменяет экспрессию генов, связанных со стрессом, таких как рецепторы ГАМК и нейромедин U [45], т.е. предупреждает негативное влияние на глиальные кишечные клетки, о которых шла речь в начале настоящего обзора, через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

Диспевикт® интересен еще и тем, что, видимо, способен влиять на степень и скорость опорожнения желудка совершенно неожиданным путем. Акотиамид продемонстрировал статистически значимое повышение выработки грелина [46], который, как было сказано выше, обычно снижен у больных с ФД.

В японское многоцентровое исследование было включено 892 пациента, из которых 450 получали в течение 4 нед. акотиамид по 100 мг 3 раза в день, а 442 – плацебо [47]. Общая эффективность лечения была отмечена у 52,2% больных, получавших акотиамид, и у 34,8% больных, получавших плацебо (p < 0,001). При этом в основной группе по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо, достоверно улучшилось качество жизни. Частота побочных эффектов в обеих группах была одинаковой, при этом значимых кардиологических побочных эффектов отмечено не было. Важным представляется исследование S. Shinozaki, в котором наблюдались 33 пациента с СЭБ и 41 – с ПДС, получавшие в течение трех месяцев акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день [48]. Через месяц лечения в группе больных

с СЭБ улучшение отметили 63% пациентов, а полное исчезновение жалоб – 42% больных. Через три месяца лечения указанные показатели составили, соответственно, 69 и 39%. В группе больных с ПДС выраженность жалоб уменьшилась через месяц у 56% пациентов, через три месяца – у 78% больных ($p = 0,021$). Полное исчезновение жалоб отмечалось через месяц у 17%, пациентов, через 3 мес. – у 46% больных ($p = 0,004$). Эффективность лечения была ниже при тяжелом течении ФД ($p = 0,013$). Главный вывод этой работы: акотиамид эффективен как при СЭБ, так и при ПДС.

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности комбинированного применения акотиамида и антисекреторных препаратов (ИПН, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина). Так, было показано, что комбинированное применение акотиамида (в дозе 300 мг/сут) и рабепразола (в суточной дозе 10 мг) достоверно уменьшало выраженность жалоб как у больных с СЭБ, так и у пациентов с ПДС [46]. S. Maayanagi et al. [49] применяли акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день у больных ФД, у которых монотерапия эзомепразолом в дозе 20 мг в день была недостаточно эффективной. Через 2 нед. комбинированной терапии у 78% пациентов отмечалось уменьшение выраженности симптомов как СЭБ, так и ПДС.

Исследования, проведенные на японской популяции, важны, и их результаты значимы. Но насколько корректно экстраполировать их на россиян? Чтобы избежать сомнений, в 32 центрах Российской Федерации было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовало 389 пациентов, половина из которых лечилась

Диспевиктом, а у другой использовалось плацебо [50]. Эффективность препарата от основных симптомов ФД оценивалась после 4 нед. терапии. Результаты проведенного клинического исследования позволили сделать вывод, что Диспевикт® в дозе 300 мг/сут является эффективным средством для лечения взрослых пациентов с диагнозом «ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом». Профиль безопасности оценивался как благоприятный. Значимых изменений внутри каждой группы и выраженных различий между группами исследования по всем оцениваемым показателям жизненно важных функций не выявлено. Клинически значимых отклонений в результатах ЭКГ не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение следует сказать, что лечение функциональной диспепсии остается не до конца решенной проблемой и требует дальнейшего поиска патогенетически оправданных средств, внедрение которых поможет в работе гастроэнтерологам и терапевтам. Однако уже понятно, что принятые на сегодняшний день стереотипные схемы, и прежде всего с включением ингибиторов протонной помпы и/или проведением эрадикации *H. pylori*, не дают ожидаемого эффекта. Клиницистам необходимо более глубоко понимать патогенез этого заболевания и шире использовать препараты из группы прокинетики.



Поступила / Received 15.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.09.2023

Принята в печать / Accepted 04.09.2023

Список литературы / References

- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480–1491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>.
- Drossman DA, Hasler WL. 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>.
- Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17081. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.81>.
- Adibi P, Keshтели AH, Daghaghzadeh H, Roohafza H, Pournaghshband N, Afshar H. Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia. *Adv Biomed Res*. 2016;5:195. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.190936>.
- Rodrigues DM, Motomura DI, Tripp DA, Beyak MJ. Are psychological interventions effective in treating functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2047–2057. <https://doi.org/10.1111/jgh.15566>.
- Esterita T, Dewi Sh, Suryatenggara FG, Glenardi G. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *J Gastrointestinal Liver Dis*. 2021;30(2):259–266. <https://doi.org/10.15403/jglld-3325>.
- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346–1352. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70012-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70012-5).
- Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S et al. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):433–449. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000667>.
- Ruhl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(6):777–790. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x>.
- Tominaga K, Fujikawa Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T et al. Structural changes in gastric glial cells and delayed gastric emptying as responses to early life stress and acute adulthood stress in rats. *Life Sci*. 2016;148:254–259. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.025>.
- Lee HS, Kim D-K, Kim YB, Lee KJ. Effect of acute stress on immune cell counts and the expression of tight junction proteins in the duodenal mucosa of rats. *Gut Liver*. 2013;7(2):190–196. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.2.190>.
- Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):345–354. <https://doi.org/10.5056/jnm18060>.
- Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Oudenhove LV, Martinez C, Keita AV et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262–271. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303857>.
- Cirillo C, Bessissow T, Desmet A-S, Vanheel H, Tack J, Berghie PV. Evidence for neuronal and structural changes in submucosal ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1205–1215. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.158>.
- Tanaka F, Tominaga K, Fujikawa Y, Nagami Y, Kamata N, Yamagami H et al. Concentration of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Positively Correlates with Symptoms in Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 2016;61(12):3478–3485. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4329-5>.
- Du L, Chen B, Kim J, Chen X, Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. <https://doi.org/10.1111/nmo.13304>.
- Talley N, Walker M, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley L et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175–1183. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.01>.
- Du L, Shen J, Kim J, Yunxian Y, Ma L, Dai N. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep*. 2016;6:34305. <https://doi.org/10.1038/srep34305>.

20. Walker M, Aggarwal K, Shim L, Bassan M, Kalantar J, Weltman M et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):474–479. <https://doi.org/10.1111/jgh.12419>.
21. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal M, Suganuma T et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141:4255–4261. <https://doi.org/10.1210/endo.141.11.7757>.
22. Васюкова ОВ, Витебская АВ. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии. *Проблемы эндокринологии*. 2006;52(2):3–7. <https://doi.org/10.14341/probl20065223-7>.
Vasyukova OV, Vitebskaya AV. Ghrelin: biological significance and prospects for use in endocrinology. *Problemy Endokrinologii*. 2006;52(2):3–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl20065223-7>.
23. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Espelund U, Frystyk J, Fisker S, Flyvbjerg A, Ovesen P. Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(5):554–559. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02257.x>.
24. Kheradmand A, Alirezaei M, Asadian P, Rafiei Alavi E, Joorabi S. Antioxidant enzyme activity and MDA level in the rat testis following chronic administration of ghrelin. *Andrologia*. 2009;41(6):335–340. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2009.00932.x>.
25. Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N et al. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2009;79(2):65–72. <https://doi.org/10.1159/000205740>.
26. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):367–386. <https://doi.org/10.5056/jnm1807>.
27. Park MI. Is There Enough Evidence for the Association of GNBeta3 C825T Polymorphism With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome? *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(3):348–349. <https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.3.348>.
28. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, Shi W-J, Liu W, Pan X-L, Zhang G-X. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:241–247. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829f2e25>.
29. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222–232. <https://doi.org/10.3238/artztebl.2018.0222>.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>.
31. Wang W, Huang J, Zheng G, Xia H, Wong W, Liu X et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:178–185. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.012>.
32. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шептулин АА, Лапина ТЛ, Трухманов АС, Картавенко ИМ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61>.
33. Ford A, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens G, Moayyedi P, Talley N. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:410–420. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>.
34. Talley N, Locke G, Saito Y, Almazar A, Bouras E, Howden C et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2015;149:340–349. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.020>.
35. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1279–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02275.x>.
36. Friesen C, Kearns G, Andre L, Neustrom M, Roberts C, Abdel-Rahman S. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(3):343–351. <https://doi.org/10.1097/00005176-200403000-00021>.
37. Friesen C, Neilan N, Schurman J, Taylor D, Kearns G, Abdel-Rahman S. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:32. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-32>.
38. Friesen C, Sandridge L, Andre L, Roberts C, Abdel-Rahman S. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(2):143–147. <https://doi.org/10.1177/000992280604500205>.
39. Friesen CA, Schurman JV, Colombo JM, Abdel-Rahman SM. Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013;4(4):86–96. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v4.i4.86>.
40. Talley NJ. Functional dyspepsia: Advances in diagnosis and therapy. *Gut and Liver*. 2017;3:349–357. <https://doi.org/10.5009/gnl16055>.
41. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan Y-H, Meng L-N. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371–7377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371>.
42. Ueda M, Iwasaki E, Suzuki H. Profile of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:83–88. <https://doi.org/10.2147/CEG.S72172>.
43. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, Arai M, Oshima T, Kasugai K et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2022;57(2):47–61. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01843-7>.
44. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–545. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x>.
45. Seto K, Sasaki T, Katsunuma K, Kobayashi N, Tanaka K, Tack J. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a novel prokinetic agent, restores delayed gastric emptying and feeding inhibition induced by restraint stress in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(9):1051–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01135.x>.
46. Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–1047. <https://doi.org/10.1111/nmo.12805>.
47. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821–828. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301454>.
48. Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Kawarai Lefor A, Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3.4):230–235. <https://doi.org/10.2152/jmi.63.230>.
49. Mayanagi S, Kishino M, Kitagawa Y, Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):237–240. <https://doi.org/10.1620/tjem.234.237>.
50. Бакулин ИГ, Хлынов ИБ, Саблин ОА, Пахомова ИГ, Павлова НВ. Клиническая эффективность применения ацотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;17(13):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.
Bakulin IG, Khlynov IB, Sablin OA, Pakhomova IG, Pavlova NV. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;13(13):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.

Информация об авторе:

Егоров Илья Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины, Институт интегративной семейной терапии; 117638, Москва, Симферопольский проезд, д. 1; ilegor@mail.ru

Information about the author:

Ilya V. Egorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Medicine, Institute of Integrative Family Therapy; 1, Simferopolskiy Proezd, Moscow, 117638, Russia; ilegor@mail.ru

Модуляция микробиоты как таргетная мишень в курации пациента с синдромом раздраженного кишечника

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

О.В. Гаус[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

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

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к числу самых распространенных заболеваний пищеварительного тракта, негативно влияющих на качество жизни и трудоспособность пациентов. Общепризнанно, что СРК является важной медико-социальной проблемой, сопряженной с высокими финансовыми расходами как со стороны самого пациента, так и со стороны системы общественного здравоохранения. В патофизиологии заболевания предполагается участие многих факторов (генетических, диетических, психосоциальных, инфекционных) и механизмов их реализации, включая нарушение взаимодействия по функциональной оси «кишечник – мозг», висцеральную гиперчувствительность, изменение моторики, воспаление низкой степени активности, повышение проницаемости эпителиального кишечного барьера, модуляцию микробиоты, изменение нейрорегуляторной регуляции и процессов центральной обработки периферических стимулов. Исследования последних лет убедительно демонстрируют важную роль в развитии и персистенции симптомов СРК кишечной микробиоты, а модуляция ее состава с помощью коррекции диеты, назначения пре-, пробиотиков или трансплантации фекальной микробиоты рассматривается в качестве перспективной таргетной мишени для терапии заболевания. Учитывая тот факт, что сокращение численности бактерий рода *Bifidobacterium* описано как универсальное изменение микробиоты при СРК, независимо от варианта клинического течения и степени тяжести заболевания, с практической точки зрения особый интерес представляет возможность применения различных штаммов *Bifidobacterium* в схемах терапии заболевания. В данной статье представлен обзор литературы о современных подходах к назначению пробиотиков при СРК и на примере собственных клинических наблюдений продемонстрирована эффективность и безопасность пролонгированного до 12 нед. приема пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624[®].

Ключевые слова: функциональная патология кишечника, ось «кишечник – мозг», абдоминальная боль, нарушения моторики, пробиотики, *Bifidobacterium longum* 35624[®]

Для цитирования: Ливзан МА, Гаус ОВ. Модуляция микробиоты как таргетная мишень в курации пациента с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2023;17(18):18–26. <https://doi.org/10.21518/ms2023-366>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modulation of microbiota as a target in the management of patients with irritable bowel syndrome

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

Olga V. Gaus[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>, gaus_olga@bk.ru

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

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common diseases of the digestive tract. IBS negatively affects the quality of life and work ability of patients. It is generally accepted that IBS is an important medical and social problem associated with high financial costs both on the part of the patient and the public health system. The pathophysiology of the disease involves the participation of many factors (genetic, dietary, psychosocial, infectious) and the mechanisms of their implementation, including disruption of interaction along the functional “gut-brain axis”, visceral hypersensitivity, changes in motility, low-grade inflammation, increased permeability of the epithelial intestinal barrier, modulation of microbiota, changes in neurohumoral regulation and processes of central processing of peripheral stimuli. Research shows an important role for gut microbiota in the development of IBS. Modulation of the intestinal microbiota through diet, the use of pre- and probiotics or fecal microbiota transplantation is considered as a promising target for disease therapy. A reduction in the number of bacteria of the genus *Bifidobacterium* is described as a universal change in the microbiota in IBS, regardless of the clinical course and severity of the disease and the possibility of using different strains of *Bifidobacterium* in treatment regimens for the disease is of particular interest. This article provides a review of the literature on modern approaches to prescribing probiotics for IBS. Using our own clinical observations as an example, we demonstrated the effectiveness and safety of prolonged administration of the probiotic strain *Bifidobacterium longum* 35624[®] for up to 12 weeks.

Keywords: functional bowel disorders, gut-brain axis, abdominal pain, microbiota modulation, probiotics, *Bifidobacterium longum* 35624[®]

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность СРК в мире составляет около 10–15%, что делает его одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительного тракта [1–4]. Примерно 12–14% посещений врачей первичного звена и 28% обращений к врачам-гастроэнтерологам приходится на пациентов с СРК [5]. СРК обычно диагностируется у молодых лиц, преимущественно женского пола, и характеризуется крайне низким качеством жизни, связанным со здоровьем и душевным благополучием [1, 2]. Нередко у пациентов наблюдаются сопутствующие психологические расстройства, такие как тревога и депрессия, а также другие функциональные симптомы и синдромы – фибромиалгия, мигрень, головная боль, интерстициальный цистит, синдром височно-нижнечелюстного сустава [3, 4, 6]. Проблема СРК является общепризнанным бременем как для самого пациента, так для системы здравоохранения и общества в целом (рис. 1).

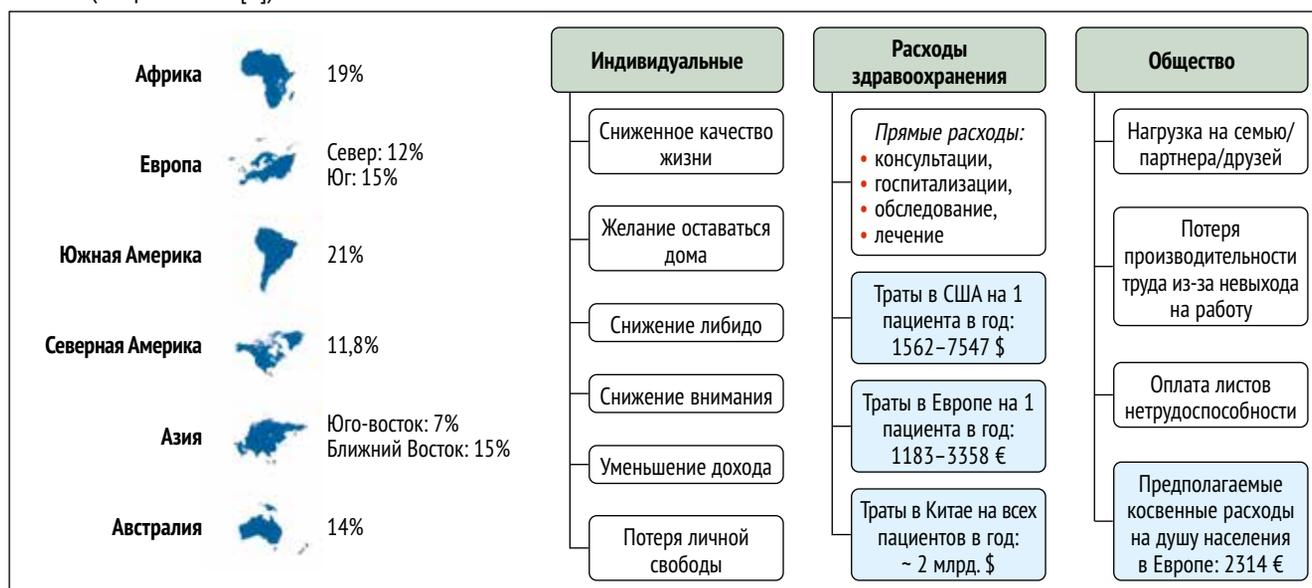
В настоящее время установлено, что в развитии СРК играют роль многочисленные генетические и эпигенетические (стресс, тревога, депрессия, диета, перенесенные кишечные инфекции) факторы, взаимодействие которых через различные патогенетические механизмы, включая нарушение взаимодействия по функциональным осям «кишечник – мозг» и «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», висцеральную гиперчувствительность, изменение моторики, воспаление низкой степени активности, повышение проницаемости эпителиального кишечного барьера, модуляцию микробиоты [7, 8], приводит к формированию симптомов заболевания (рис. 2).

В последние годы пристальное внимание исследователей обращено в сторону кишечной микробиоты как потенциальной мишени для таргетной терапии СРК [4, 6, 9–11]. Следует отметить, что из-за гетерогенных характеристик и вариабельности течения заболевания курация пациентов с СРК вызывает определенные трудности в реальной клинической практике.

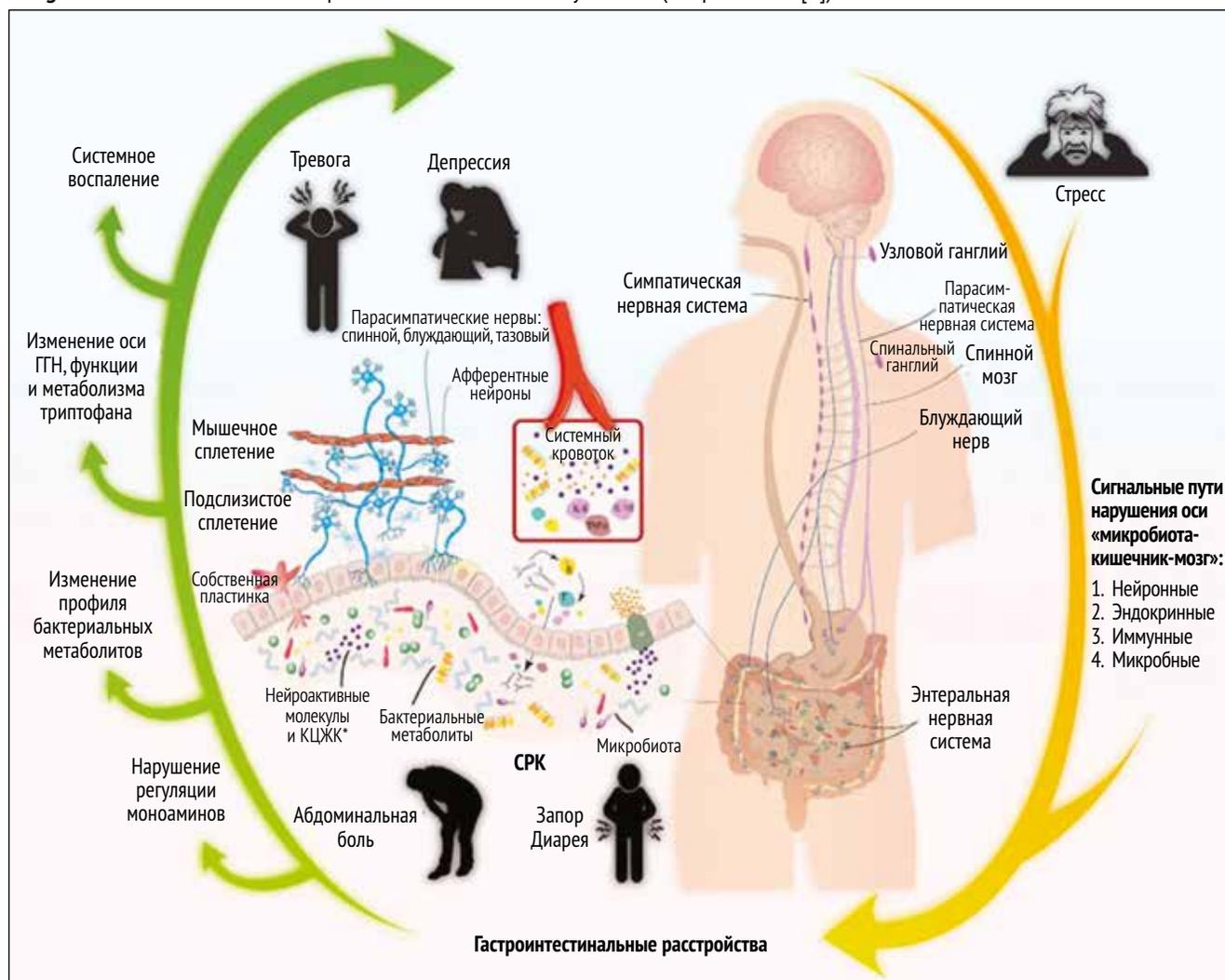
Описано, что порядка 100 трлн микроорганизмов, принадлежащих к сотням различных видов, колонизируют пищеварительный тракт человека [11] и играют ключевую роль во многих физиологических и метаболических процессах, включая расщепление компонентов пищи, синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), витаминов, поддержание иммунного гомеостаза и колонизационной резистентности слизистой оболочки [12–14]. Образующиеся в результате бактериальной ферментации пищевых волокон КЦЖК, такие как бутират, пропионат и ацетат, являются основным энергетическим субстратом для колоноцитов, а также способствуют экспрессии белков плотных контактов между эпителиальными клетками, обеспечивая целостность мукозального барьера, за счет чего препятствуют проникновению во внутреннюю среду бактериальных липополисахаридов и пищевых антигенов с последующей активацией иммунного ответа в слизистой оболочке [15]. Кроме того, КЦЖК выполняют роль многофункциональных сигнальных молекул, связывание их с рецепторами свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR2 и FFAR3) увеличивает выработку энтероэндокринными L-клетками гормонов пептида YY и глюкагоноподобного пептида 1, которые обладают большим количеством положительных

● **Рисунок 1.** Эпидемиология синдрома раздраженного кишечника в различных регионах мира и социально-экономическое бремя заболевания (адапт. из [6])

● **Figure 1.** Epidemiology of irritable bowel syndrome in different regions around the world and socio-economic burden of the disease (adapted from [6])



● **Рисунок 2.** Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника (адапт. из [7])
 ● **Figure 2.** Mechanisms of development of irritable bowel syndrome (adapted from [7])



Примечание: СРК – синдром раздраженного кишечника, ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

метаболических эффектов, в т. ч. снижением инсулинорезистентности, нормализацией углеводного и липидного обмена, регуляцией аппетита и пищевого поведения.

Известно, что кишечная микробиота оказывает контролирующее влияние и на продукцию нейромедиаторов, которые, с одной стороны, оказывают местное действие на уровне энтеральной нервной системы пищеварительного тракта, с другой стороны, участвуют в процессах центральной обработки боли, формировании эмоций и поведенческих реакций [16]. В частности, более 80% серотонина синтезируется в кишечнике бактериями родов *Escherichia coli*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Hafnia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* и *Prevotella* [17]. Избыток серотонина вследствие повышенной его выработки, нарушения обратного захвата или инактивации усиливают секрецию и двигательную активность кишечника, что приводит к развитию моторной дисфункции, висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли [18].

В здоровой толстой кишке обычно доминируют строгие анаэробы – представители типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [11, 13, 14], однако кишечная микробиота

является динамичной структурой и ее состав способен изменяться в зависимости от действия различных факторов, начиная с метода родоразрешения, типа вскармливания, пола, диеты во взрослом возрасте, наличия сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных препаратов, психологических факторов [14, 19]. Подобная модуляция качественного и/или количественного состава кишечной микробиоты, ассоциированная со снижением ее функциональной активности и защитных свойств, у части лиц может приводить к развитию различных заболеваний как органической, так и функциональной природы [20].

Быстрое развитие методов исследования микробиома с использованием передовых технологий секвенирования бактериальной РНК позволило накопить новые данные о патофизиологии СРК. Несмотря на разнородные результаты исследований, большинство из них демонстрируют снижение бактериального разнообразия и увеличение временной нестабильности состава микробиоты у пациентов с СРК [4]. В одних работах обнаружено меньшее количество *Bacteroidetes* на фоне увеличения *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Ruminococcus* [21], в других, напротив, сокращение

Bacteroidetes, особенно в группе пациентов с СРК-Д [22], более высокие уровни энтеропатогенных *Escherichia coli* и *Enterobacter*, а также значимое снижение бутират-продуцирующих *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [23].

Согласно собственным данным [9, 24], кишечная микробиота пациентов с СРК оказалась представлена большим количеством видов бактерий (альфа-разнообразие). При этом, несмотря на то что статистически значимых различий между составом кишечной микробиоты пациентов с СРК и здоровых лиц обнаружено не было, идентифицированы отдельные микробные таксоны, относительное обилие которых значительно различается между двумя группами. Так, среди пациентов с СРК повышено количество бактерий типов *Firmicutes*, *Actinobacteriota* и *Proteobacteria* при снижении *Bacteroidota*, *Desulfobacterota*. Вместе с тем статистически значимые различия были получены при подсчете соотношения *Firmicutes*: *Bacteroidota*, которое среди пациентов с СРК составило 2,35, тогда как в группе здоровых лиц – 1,33. Кроме того, в образцах кишечной микробиоты пациентов с СРК, по сравнению с образцами группы контроля, обнаружены различия на уровне семейств в виде увеличения представительства *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae* на фоне снижения *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, а также родов – относительное снижение *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* при повышении устойчивых к желчи бактерий *Alistipes* и *Blautia*. Примечательно, что, наряду с указанными таксономическими изменениями, кишечная микробиота пациентов с СРК отличалась низкой метаболической активностью по пути синтеза бутирата.

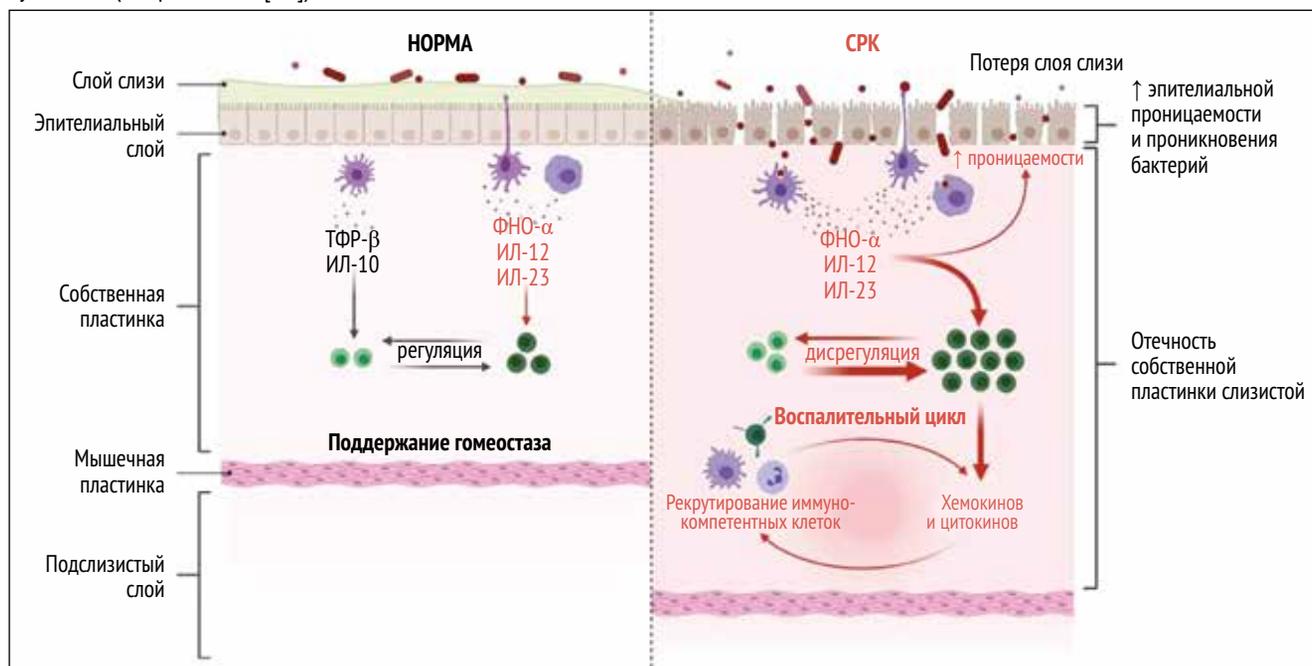
Интересно, что в большинстве имеющих в настоящее время работ сокращение численности бактерий рода

Bifidobacterium описано как универсальное изменение микробиоты при СРК независимо от варианта клинического течения и степени тяжести заболевания [25, 26].

Предполагается, что подобные изменения в составе кишечной микробиоты могут играть роль в формировании и длительной персистенции симптомов СРК вследствие развития вторичного сегментарного бактериального колита, повышения эпителиальной проницаемости, дисрегуляции активности тучных клеток с высвобождением гистамина, протеаз, серотонина, что способствует повышению висцеральной чувствительности и спазму гладкой мускулатуры кишечника (рис. 3) [27].

Накопленные данные позволили предположить, что кишечная микробиота может стать таргетной мишенью для терапии СРК, позволяющей достичь полного контроля над симптомами заболевания. В качестве методов модуляции кишечной микробиоты в настоящее время рассматривают коррекцию диеты, прежде всего за счет повышения потребления пищевых волокон, обладающих пребиотическими свойствами, назначение пробиотиков и трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) [6]. Пять из семи плацебо-контролируемых исследований, изучающих эффективность ТФМ при СРК, продемонстрировали многообещающие результаты в отношении уменьшения выраженности гастроинтестинальных симптомов заболевания и улучшения качества жизни пациентов после проведенного вмешательства [28]. Однако необходимы дальнейшие исследования, в т. ч. на более крупных когортах и с более длительным периодом наблюдения, прежде чем рекомендовать ТФМ для широкого применения в реальной клинической практике. Поэтому основным способом модуляции кишечной микробиоты остается прием пре- и пробиотиков.

- **Рисунок 3.** Предполагаемые механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие симптомов синдрома раздраженного кишечника (адапт. из [27])
- **Figure 3.** Proposed mechanisms through which the gut microbiota influences the development of symptoms of irritable bowel syndrome (adapted from [27])



Систематический обзор применения пробиотиков при СРК выявил, что уменьшение частоты и выраженности симптомов заболевания наблюдается при приеме пробиотических штаммов *Bifidobacterium*, в т. ч. комбинированных, но не в случае назначения пробиотиков, содержащих только штаммы *Lactobacillus* [29, 30]. Учитывая это, целесообразным представляется дополнительное назначение пациентам с СРК добавок с пробиотическими штаммами *Bifidobacterium*. Одним из основных штаммов бактерий данного рода, способных колонизировать пищеварительный тракт человека, является *Bifidobacterium longum* [31]. Показано значительное сокращение именно популяции *Bifidobacterium longum* в образцах кишечной микробиоты пациентов с СРК [32, 33], и стремительно накапливающиеся данные указывают на то, что назначение штаммов *Bifidobacterium longum* может стать потенциально эффективным подходом к лечению заболевания. Экспериментальные исследования демонстрируют, что введение *Bifidobacterium longum* увеличивает экспрессию белков плотных контактов и снижает проницаемость эпителия толстой кишки, уменьшая висцеральную гиперчувствительность в модели постинфекционного СРК [34], купирует абдоминальную боль, вызванную хроническим стрессом и активацией функциональной оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [35], а также способствует поддержанию иммунной функции кишечника путем усиления выработки лизоцима и антимикробных пептидов клетками Панета [36].

На сегодняшний день установлено множество положительных эффектов пробиотиков на организм человека (рис. 4), что обеспечило широкий интерес научного сообщества в отношении их применения в лечении многих заболеваний [37].

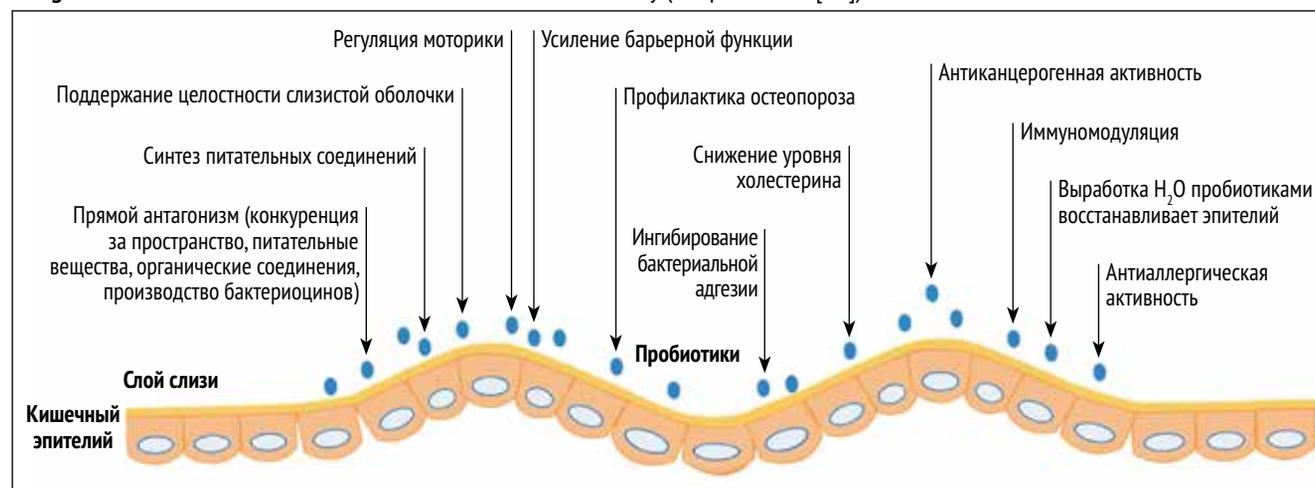
Вместе с тем важно подчеркнуть, что эффекты пробиотиков штаммоспецифичны, для клинического применения целесообразно рассматривать только те из них, эффекты которых хорошо изучены у человека [38]. В настоящее время к пробиотикам предъявляются строгие требования, включая наличие штамма в известной международной коллекции, хороший потенциал для

роста, устойчивость к соляной кислоте, желчным кислотам и способность колонизировать пищеварительный тракт человека, достаточное количество полезных бактерий в 1-й капсуле, а также доказанную эффективность и безопасность, по данным рандомизированных клинических исследований.

С этой точки зрения при ведении пациентов с СРК особый интерес представляет штамм *Bifidobacterium longum* 35624[®], который показал свою эффективность в целом ряде клинических исследований [9, 39–43]. Так, в проспективном открытом многоцентровом наблюдательном исследовании J.M. Sabaté et al. с включением 278 пациентов с СРК прием *Bifidobacterium longum* 35624[®] в течение 30 дней сопровождался снижением тяжести заболевания, по сравнению с исходным уровнем (уменьшение суммарного балла по специфическому опроснику степени тяжести IBS-SSS с 303 ± 81 до 208 ± 104 , $p < 0,001$), и 57% пациентов перешли в более низкую категорию тяжести или достигли ремиссии. Кроме того, на фоне лечения отмечено улучшение качества жизни пациентов (увеличение суммарного балла по специфическому опроснику качества жизни IBS-QoL с $60,2 \pm 20,5$ до $68,8 \pm 20,9$; $p < 0,001$), 63,8% пациентов были удовлетворены лечением [41]. В открытом наблюдательном постмаркетинговом исследовании, проведенном в Германии, после 8-недельного курса лечения *Bifidobacterium longum* 35624[®] более 60% пациентов с СРК достигли клинически значимого снижения показателя выраженности симптомов по шкале IBS-SSS (>50 баллов). При этом эффективность применения *Bifidobacterium longum* 35624[®] была оценена всеми участниками исследования и врачами-исследователями как «хорошая или удовлетворительная» [42]. Отмечено лишь одно нежелательное явление (тошнота), которое не требовало отмены терапии. В опубликованном недавно отечественном исследовании О.И. Соловьевой и соавт. с включением 42 пациентов с СРК средней и тяжелой степени тяжести подтверждается способность пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624[®] положительно влиять на течение СРК и обоснована целесообразность пролонгированной терапии (до 12 нед. с повтором

● **Рисунок 4.** Механизмы действия пробиотиков на организм человека (адапт. из [37])

● **Figure 4.** Probiotics mechanisms of action on the human body (adapted from [37])



курса через 12 нед. перерыва) для достижения более стойкого контроля над симптомами заболевания [43].

Учитывая высокую эффективность и безопасность, пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624® вошел в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации [38], Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков [44] в качестве дополнительной терапии пациентам для уменьшения выраженности общих симптомов заболевания. Примечательно, что в рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов подчеркивается необходимость именно пролонгированного, до 12 нед. курса, пробиотической терапии с целью достижения стойкой ремиссии СРК [45].

Представляем собственный опыт применения пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624® у пациентов с СРК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Д., 35 лет, нотариус, обратилась за консультацией на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета с жалобами на запоры (стул 1 раз в 4 дня), кал – тип 2 по Бристольской шкале, без патологических примесей, чувство неполного опорожнения кишечника, боль ноющего характера в левой подвздошной области, уменьшается после дефекации, вздутие живота, общая слабость. Аппетит сохранен, вес в течение последнего года стабильный.

Из *анамнеза заболевания* известно, что указанные жалобы беспокоят в течение 6 лет, связывает это со стрессами на работе, погрешностью в диете (отсутствие регулярного режима питания, питание всухомятку, обильные приемы пищи в вечернее время). Неоднократно обращалась за медицинской помощью, проходила обследование, органическая патология исключена, выставлен диагноз: «СРК с преобладанием запора». Курсами принимала спазмолитики (мебеверин, тримебутин), осмотические слабительные (макрогол), без стойкого эффекта.

При расспросе жалоб по системам: частые мигрени, психоэмоциональная лабильность, депрессивный фон настроения, апатия.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, туберкулез – отрицает. Аппендэктомия в детстве, гемотрансфузий не было. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергологический анамнез без особенностей. Не курит, злоупотребление алкоголем отрицает.

Объективно: состояние удовлетворительное. Питание повышенное. Рост 165 см, вес 76 кг, ИМТ 27,9 кг/м². Кожный покров обычного цвета, умеренной влажности, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0-й степени по ВОЗ. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, без патологических шумов. Отеков нет. АД 118/75 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения,

с частотой 64 удара в минуту. Живот увеличен за счет ПЖК, мягкий, чувствительный по ходу толстой кишки. Кишечник вздут, урчит при пальпации. При глубокой пальпации отмечается болезненность в области сигмовидной кишки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мерфи, Кера – отрицательные. Поджелудочная железа, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Выставлен *диагноз:* «СРК с преобладанием запоров, среднетяжелое течение (IBS-SSS 190 баллов)».

Рекомендовано: частое, дробное питание малыми порциями, исключение длительных перерывов между приемами пищи, обильных приемов пищи в вечернее время. Учитывая наличие избыточной массы тела и констипационного типа нарушения кишечной моторики [9], пациентке также рекомендовано потребление достаточного количества жидкости в течение дня, увеличение содержания пищевых волокон в рационе, ограничение продуктов с высоким гликемическим индексом (сладости, мучные и кондитерские изделия, фрукты с высоким содержанием фруктозы).

Немаловажная роль среди методов немедикаментозной коррекции при СРК отводится физической активности, сведения о чем были доведены до пациентки. В целом ряде исследований продемонстрировано, что регулярная физическая активность оказывает положительное долгосрочное влияние как на гастроинтестинальные, так и на внекишечные симптомы заболевания [46, 47]. Систематический обзор 14 рандомизированных исследований показал, что 1 ч занятий йогой каждый день в течение 4 нед., 0,5 ч ходьбы или 0,5–1 ч аэробных упражнений ежедневно в течение 12 нед. значительно уменьшают выраженность симптомов СРК [48].

В качестве средств медикаментозной терапии пациентке назначен прием спазмолитика мебеверина гидрохлорида в дозе 1 капсула (200 мг) 2 раза в день в течение 4 нед. и пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624® в дозе 1 капсула (1 × 10⁹ КОЕ) 1 раз в сутки в течение 12 нед.

По завершении курса терапии пациентка отметила исчезновение абдоминальной боли, вздутия живота и нормализацию стула (1 раз в 2 дня, кал тип 3 по Бристольской шкале), снижение балла IBS-SSS до 65. В течение последующих 6 мес. наблюдения не зарегистрировано симптомов заболевания, требующих обращения за медицинской помощью или приема лекарственных препаратов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка А., 20 лет, студентка, обратилась за консультацией на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета с жалобами на боль по ходу кишечника, усиливающуюся перед дефекацией, выраженное вздутие, урчание по ходу кишечника, стул 3–4 раза в сутки, преимущественно в утренние часы, кал – тип 6 по Бристольской шкале с примесью непереваренной пищи.

Считает себя больной в течение 9 мес., когда после перенесенной в отпуске острой кишечной инфекции

появились вышеуказанные жалобы. На момент обращения амбулаторно принимает мебеверин 400 мг в сутки, диоктаэдрический смектит 3 г и лоперамид 2 мг по требованию.

При расспросе жалоб со стороны других органов и систем не предъявляла.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, туберкулез – отрицает. Операций, гемотрансфузий не было. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергологический анамнез без особенностей. Не курит, злоупотребление алкоголем отрицает.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Питание достаточное. Рост 173 см, вес 63 кг, ИМТ 21,0 кг/м². Кожный покров обычного цвета, умеренной влажности, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0-й степени по ВОЗ. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 14 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Отеков нет. АД 110/70 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения, с частотой 82 удара в минуту. Живот не увеличен, мягкий, болезненный по ходу толстой кишки. Кишечник выражено вздут, громко урчит при пальпации. При глубокой пальпации отмечается болезненность в области сигмовидной кишки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мерфи, Кера – отрицательные. Поджелудочная железа, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При дообследовании:

■ **Общий анализ крови:** лейкоциты – $5,54 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 59,1%, лимфоциты – 33,0%, моноциты – 4,6%, эозинофилы – 2,7%, базофилы – 0,6%, эритроциты – $4,94 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 123 г/л, тромбоциты – 250×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч.

■ **Биохимический анализ крови:** АлАТ – 21 Ед/л, АсАТ – 23 Ед/л, щелочная фосфатаза – 95 МЕ/л, ГГТП – 27 Ед/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, креатинин – 86 ммоль/л, общий белок – 73 г/л, общий билирубин – 15,2 мкмоль/л, холестерин – 4,41 ммоль/л, амилаза – 56 Ед/л, ферритин – 47 мкг/л, С-реактивный белок – 1,2 мг/л.

■ **Общий анализ мочи:** цвет – желтый, прозрачность – прозрачная, pH – 5,0, плотность – 1020, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – 0–1 в п/з, эритроциты – 0 в п/з, эпителий – нет в п/з;

■ **Гормоны щитовидной железы:** ТТГ – 3,54 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 11,85 пмоль/л;

■ **Антитела к тканевой транслугтаминазе IgG** – 0,25 ед/мл;

■ **Кал на паразитов и яйца гельминтов методом PARASEP:** не обнаружено;

■ **Кал на скрытую кровь:** не обнаружено;

■ **Кал на цисты лямблий (*Giardia lamblia*) методом ИГХ:** не обнаружено;

■ **Кал на определение уровня кальпротектина в кале:** 19,8 мкг/г;

■ **Копрограмма:** слизь в небольшом количестве;

■ **ИФА крови на выявление антител к описторхисам (IgM, IgG) и лямблиям (IgM, IgG):** не обнаружено;

■ **Кал на бактерии кишечной группы:** не обнаружено;

■ **УЗИ абдоминальное:** перегиб желчного пузыря.

Выставлен диагноз: «Постинфекционный СРК с преобладанием диареи, среднетяжелое течение (IBS-SSS 245 баллов)».

Рекомендовано:

Пациентке даны рекомендации по диетотерапии, которая является неотъемлемой стратегией ведения пациентов с СРК, особенно с диарейным вариантом нарушения кишечной моторики [49]. В качестве диетического подхода первой линии целесообразно соблюдение режима питания (частое, дробное, малыми порциями, в одно и то же время) с исключением продуктов, которые усугубляют симптомы у большей части пациентов с СРК, в частности жирная и острая пища, кофеин, алкоголь, маринады, соленья, молоко и молочные продукты [9, 49]. При сохраняющихся симптомах заболевания после указанной выше коррекции пищевых привычек следует рассмотреть возможность назначения диеты с низким содержанием FODMAP как диетического подхода второй линии, а также консультации врача-диетолога с целью индивидуального подбора рациона [1, 49].

Медикаментозная терапия включала прием спазмолитика мебеверина гидрохлорида в дозе 1 капсула (200 мг) 2 раза в день в течение 4 нед., невсасывающегося антибиотика рифаксимины-альфа в дозе 1 таблетка (400 мг) 2 раза в день в течение 2 нед., затем пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624® в дозе 1 капсула (1×10^9 КОЕ) 1 раз в сутки в течение 12 нед.

По завершении курса терапии пациентка отметила исчезновение абдоминальной боли, вздутия живота и нормализацию стула (ежедневный, кал тип 4 по Бристольской шкале), снижение балла IBS-SSS до 73. Отсутствие рецидивов заболевания в течение последующих 6 мес. наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленные сегодня знания позволяют предположить, что изменения состава и метаболической активности микробиоты кишечника под воздействием различных факторов играют ключевую роль в патогенезе СРК, а модуляция кишечной микробиоты является новой, потенциально эффективной стратегией лечения заболевания. Применение пробиотических культур, направленное на восстановление микробиоценоза кишечника пациента, позволяет эффективно купировать симптомы и профилактировать более тяжелое течение функционального расстройства. Пробиотический штамм *Bifidobacterium longum* 35624® имеет убедительную доказательную базу при СРК и может быть рекомендован пациентам независимо от клинического варианта и степени тяжести, в т. ч. пролонгированными курсами до 12 нед., с целью достижения стойкого купирования симптомов и профилактики рецидивов заболевания. 

Поступила / Received 12.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2023

Принята в печать / Accepted 29.09.2023

Список литературы / References

- Ivashkin VT, Maev IB, Shelygin YA, Baranskaya EK, Beloус CC, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ivashkin VT, Maev IB, Shelygin YA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA 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>.
- Drossman DA, Hasler WL. 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>.
- Harris LA, Baffy N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med*. 2017;129(8):872–888. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1383819>.
- Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):136–141. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2018.02.008>.
- El-Salhy M, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The role of diet in the pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(2):111–119. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01144-6>.
- Ghaffari P, Shoaie S, Nielsen LK. Irritable bowel syndrome and microbiome: Switching from conventional diagnosis and therapies to personalized interventions. *J Transl Med*. 2022;20(1):173. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03365-z>.
- Wilmes L, Collins JM, O'Riordan KJ, O'Mahony SM, Cryan JF, Clarke G. Of bowels, brain and behavior: A role for the gut microbiota in psychiatric comorbidities in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14095. <https://doi.org/10.1111/nmo.14095>.
- Осипенко МФ, Ливзан МА, Скалинская МИ, Лялюкова ЕА. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):30–33. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587230-33>.
- Osipenko MF, Livzan MA, Skalinskaya MI, Lyalyukova EA. Fecal calprotectin concentration in the differential diagnosis of bowel diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(2):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587230-33>.
- Гаус ОВ, Ливзан МА. Стратегии ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника в зависимости от фенотипа заболевания. *Лечащий врач*. 2023;(7-8):36–44. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.006>.
- Gaus OV, Livzan MA. Phenotypes of irritable bowel syndrome and strategies for patient-oriented curation of patient. *Lechaschi Vrach*. 2023;(7-8):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.006>.
- Shrestha B, Patel D, Shah H, Hanna KS, Kaur H, Alazeh MS et al. The Role of Gut-Microbiota in the Pathophysiology and Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28064. <https://doi.org/10.7759/cureus.28064>.
- Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:729346. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.729346>.
- Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017;279(1):70–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12567>.
- Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol*. 2019;12(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0053-0>.
- Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959–2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>.
- Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, Ro S. Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(1):19–34. <https://doi.org/10.5056/jnm20149>.
- Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *J Clin Med*. 2021;10(6):1299. <https://doi.org/10.3390/jcm10061299>.
- Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, Raboch J, Vnukova M, Kream RM. Gut, Microbiome, and Brain Regulatory Axis: Relevance to Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(6):1197–1206. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0589-2>.
- Israelyan N, Margolis KG. Reprint of: Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol Res*. 2019;140:115–120. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.023>.
- Гаус ОВ, Ливзан МА, Гавриленко ДА. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? *Медицинский алфавит*. 2021;(35):23–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-23-28>.
- Gaus OV, Livzan MA, Gavrilenco DA. Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time? *Medical Alphabet*. 2021;(35):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-35-23-28>.
- Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163–15176. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15163>.
- Barandouzi ZA, Lee J, Maas K, Starkweather AR, Cong XS. Altered Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome and Its Association with Food Components. *J Pers Med*. 2021;11(1):35. <https://doi.org/10.3390/jpm11010035>.
- Zhan K, Zheng H, Li J, Wu H, Qin S, Luo L, Huang S. Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3828249. <https://doi.org/10.1155/2020/3828249>.
- Mishima Y, Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8664. <https://doi.org/10.3390/ijms21228664>.
- Гаус ОВ, Ливзан МА. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника. *PMJ*. 2023;(5):12–19. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Modulyaciya_mikrobioty_kishechnika_kak_veduschiy_faktor_patogeneza_formirovaniya_fenotipov_sindroma_razdraghennogo_kishechnika/?ysclid=lnlnulgau929122915.
- Gaus OV, Livzan MA. Gut microbiota modulation as a leading factor in the pathogenesis of the IBS phenotypes. *RMJ*. 2023;(5):12–19. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Modulyaciya_mikrobioty_kishechnika_kak_veduschiy_faktor_patogeneza_formirovaniya_fenotipov_sindroma_razdraghennogo_kishechnika/?ysclid=lnlnulgau929122915.
- Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000523>.
- Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289–310. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0673-5>.
- Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):296–302. <https://doi.org/10.1111/nmo.12315>.
- Mazzawi T. Gut Microbiota Manipulation in Irritable Bowel Syndrome. *Microorganisms*. 2022;10(7):1332. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071332>.
- Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(2):66–77. https://doi.org/10.4103/sjg.SIG_384_19.
- Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley ENM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1206–1218. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.07.018>.
- Bahaka D, Neut C, Khattabi A, Monget D, Gavini F. Phenotypic and genomic analyses of human strains belonging or related to *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, and *Bifidobacterium breve*. *Int J Syst Bacteriol*. 1993;43(3):565–573. <https://doi.org/10.1099/00207713-43-3-565>.
- Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):28–38. <https://doi.org/10.1111/jgh.13471>.
- Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(23):2887–2892. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2887>.
- Bai T, Zhang L, Wang H, Qian W, Song J, Hou X. Fecal Microbiota Transplantation Is Effective in Relieving Visceral Hypersensitivity in a Postinfectious Model. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3860743. <https://doi.org/10.1155/2018/3860743>.
- Ait-Belgnaoui A, Payard I, Rolland C, Harkat C, Braniste V, Théodorer V, Tompkins TA. *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(1):138–146. <https://doi.org/10.5056/jnm16167>.
- Zhou C, Fang X, Xu J, Gao J, Zhang L, Zhao J et al. *Bifidobacterium longum* alleviates irritable bowel syndrome-related visceral hypersensitivity and microbiota dysbiosis via Paneth cell regulation. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1782156. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1782156>.
- Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in Medicine: A Long Debate. *Front Immunol*. 2020;11:2192. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02192>.
- Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera C et al. *Probiotics and prebiotics: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*; 2023. 52 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf>.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom

- responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.050>.
40. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1581–1590. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>.
 41. Sabaté JM, Iglücki F. Effect of *Bifidobacterium longum* 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):732–744. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i7.732>.
 42. Lenoir M, Wienke J, Fardao-Beyler F, Roesse N. An 8-Week Course of *Bifidobacterium longum* 35624® Is Associated with a Reduction in the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12602-023-10151-w>.
 43. Соловьева ОИ, Некрасова АС, Топалова ЮГ, Пономаренко ВА, Цурцумия ДБ, Ильяшевич ИГ. Пролонгированное назначение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника: осознанная необходимость. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):679–685. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202378>. Solovyeva OI, Nekrasova AS, Topalova IG, Ponomarenko VA, Tsurtsumiya DB, Ilyashevich IG. Long-term probiotic administration for irritable bowel syndrome: a legal need. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(8):679–685. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202378>.
 44. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Горелов АВ, Захарова ИН и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>. Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Gorelov AV, Zakharova IN et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>.
 45. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214–1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>.
 46. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):915–922. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480>.
 47. Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol*. 2015;21(2):600–608. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.600>.
 48. Zhou C, Zhao E, Li Y, Jia Y, Li F. Exercise therapy of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(2):e13461. <https://doi.org/10.1111/nmo.13461>.
 49. Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akpinar H et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(6):556–584. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12259>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Ливзан
 Концепция и дизайн исследования – М.А. Ливзан
 Написание текста – О.В. Гаус
 Сбор и обработка материала – О.В. Гаус
 Обзор литературы – О.В. Гаус
 Редактирование – М.А. Ливзан, О.В. Гаус
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Livzan
 Study concept and design – Maria A. Livzan
 Text development – Olga V. Gaus
 Collection and processing of material – Olga V. Gaus
 Literature review – Olga V. Gaus
 Editing – Maria A. Livzan, Olga V. Gaus
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный терапевт по Сибирскому федеральному округу, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; Scopus Author ID: 56598554900; gaus_olga@bk.ru

Information about the authors:

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Chief Freelance Therapist in 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

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; gaus_olga@bk.ru

Современные аспекты ведения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью

В.В. Цуканов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@impn.ru

А.В. Васютин, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander@kraslan.ru

Ю.Л. Тонких, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Выполнен обзор современных данных по ведению пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) основывается на анализе симптомов, эндоскопической оценке слизистой оболочки пищевода, объективном доказательстве рефлюкса желудочного содержимого в пищевод во время рН-импедансометрии и ответе на терапевтическое вмешательство. Лечение ГЭРБ должно включать снижение веса при избыточной массе тела, модификацию образа жизни и питания. Современные консенсусы рекомендуют начинать лечение НЭРБ с назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) 1 раз в день, однако отвечают на подобную терапию только 50% пациентов с этой патологией. Неполный ответ на ИПП является основанием для увеличения дозы ИПП и добавления к лечению Гевискона для нейтрализации постпрандиального «кислотного кармана». Особенно эффективен Гевискон у пациентов с постпрандиальными или ночными симптомами и у лиц с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. В основе механизма действия Гевискона лежит образование альгинатного «плота» на поверхности желудочного содержимого, который нейтрализует кислоту и блокирует ее патологическое действие на слизистую пищевода. Современный метаанализ по лечению НЭРБ, включивший 23 работы и 10 735 больных, показал сопоставимую с ИПП эффективность монотерапии Гевисконом при лечении в течение 4 нед. Комбинация ИПП с Гевисконом дает возможность оптимизировать ответ на лечение у пациентов с НЭРБ с неполным ответом на монотерапию ИПП. Российская гастроэнтерологическая ассоциация полагает, что альгинаты могут применяться как в качестве монотерапии легких клинических вариантов НЭРБ, так и в схемах комплексного лечения различных вариантов ГЭРБ.

Ключевые слова: ГЭРБ, НЭРБ, диагностика, лечение, кислотный карман, альгинаты, ингибиторы протонной помпы

Для цитирования: Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Современные аспекты ведения пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. *Медицинский совет*. 2023;17(18):28–33. <https://doi.org/10.21518/ms2023-218>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of managing patients with non-erosive reflux disease

Vladislav V. Tsukanov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>, gastro@impn.ru

Alexander V. Vasyutin, <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>, alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>, tjulia@bk.ru

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

A review of current data on the management of patients with non-erosive reflux disease (NERD) was made. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) is based on symptom analysis, endoscopic evaluation of the esophageal mucosa, objective evidence of gastric contents reflux into the esophagus during pH-impedancemetry, and response to therapeutic intervention. Treatment for GERD should include weight loss if overweight, lifestyle modification, and dietary modification. Current consensus recommends starting NERD treatment with once-daily proton pump inhibitors (PPIs), but only 50% of patients with this pathology respond to such therapy. Incomplete response to PPIs is a reason to increase the dose of PPI and add Gaviscon to treatment to neutralize the postprandial "acid pocket". Gaviscon is especially effective in patients with postprandial or nocturnal symptoms and in those with hiatal hernia. The mechanism of action of Gaviscon is based on the formation of an alginate "raft" on the surface of the gastric contents, which neutralizes the acid and blocks its pathological effect to esophageal mucosa. A modern meta-analysis on the NERD treatment, which included 23 studies and 10,735 patients, showed the efficacy of Gaviscon monotherapy comparable to PPIs in treatment for 4 weeks. The combination of a PPI with Gaviscon offers the opportunity to optimize response to treatment in NERD patients with an incomplete response to PPIs monotherapy. The Russian Gastroenterological Association thinks that alginates can be used both as monotherapy for mild clinical variants of NERD and in complex treatment regimens for various GERD variants.

Keywords: GERD, NERD, diagnosis, treatment, acid pocket, alginates, proton pump inhibitors

For citation: Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JuL. Modern aspects of managing patients with non-erosive reflux disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-218>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Монреальский консенсус по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в 2006 г. дал современное определение неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), которое заключается в том, что у пациента должны присутствовать беспокоящие его рефлюкс-ассоциированные симптомы при отсутствии повреждений слизистой оболочки пищевода во время эндоскопии [1]. В 2009 г. специальный международный консенсус по НЭРБ верифицировал данное определение и заключил, что НЭРБ – это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся беспокоящими пациента рефлюкс-ассоциированными симптомами без приема кислотосупрессивной терапии и при отсутствии у пациента повреждений слизистой оболочки пищевода во время конвенционной эндоскопии [2]. В ряде работ было показано, что НЭРБ является самой частой клинической формой ГЭРБ и регистрируется в 50–85% случаев у пациентов с патологией пищевода [3–5]. Уже на первых этапах изучения этой проблемы стало очевидным, что НЭРБ необходимо дифференцировать с функциональной изжогой и гиперчувствительным пищеводом [6, 7]. Вскоре выяснилось, что эффективность лечения НЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) не является высокой. Авторы японского метаанализа 2009 г. отобрали 22 исследования, объединивших 8 464 пациента, получили клинический ответ в виде отсутствия изжоги или кислой отрыжки у 68% пациентов после двух недель терапии [8]. В китайском метаанализе 2013 г. были проанализированы 17 исследований НЭРБ, включавших 6 072 пациента. Общий ответ при лечении ИПП у пациентов с НЭРБ был равен 51,4% [9]. В известной работе D.A. Katzka et al. 2020 г. указывается, что только 39,7% пациентов с изжогой без эзофагита отмечают отсутствие симптомов через 4 нед. лечения [10]. Сложность терапии НЭРБ, значительно уступающая по эффективности лечению эзофагита, подчеркивается современными международными консенсусами [11–13]. В этой связи обзор литературы, посвященный современным аспектам ведения пациентов с НЭРБ, является безусловно актуальным.

ДИАГНОСТИКА

Золотого стандарта диагностики ГЭРБ не существует. Диагноз основывается на сочетании симптомов (типичные жалобы включают изжогу и регургитацию), эндоскопической оценке слизистой оболочки пищевода, объективного доказательства рефлюкса желудочного содержимого в пищевод во время рН-импедансометрии и ответа на терапевтическое вмешательство. При осмотре больного врач должен указать частоту изжоги и других симптомов ГЭРБ, не забывая о том, что Монреальский консенсус рекомендует еженедельные жалобы на изжогу или регургитацию использовать в качестве важного критерия определения ГЭРБ [1]. Эндоскопия верхнего отдела пищеварительного тракта позволяет зафиксировать отсутствие изменений в пищеводе (критерий

диагностики НЭРБ), наличие типичных синдромов ГЭРБ (эзофагит, пищевод Барретта, аденокарцинома) или эозинофильного эзофагита [11]. рН-импедансометрия применяется в настоящее время для определения связи рефлюкса с изжогой или регургитацией, для регистрации ассоциации грудной боли и респираторных синдромов с рефлюксом, у лиц, не отвечающих на прием ИПП 2 раза в сутки, или пациентов, готовящихся к антирефлюксной хирургии [14]. Во время рН-импедансометрии рекомендуется определять индекс симптомов (symptom index – SI), который описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса. SI выше 50% обосновывает ассоциацию симптомов и рефлюкса. К объективным показателям патологического гастроэзофагеального рефлюкса относят общее время рН в пищеводе ниже 4,0 более 6% [15].

Важным вопросом является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и НЭРБ. Следует подчеркнуть, что во всех случаях пациентов беспокоят симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), а на эндоскопическом исследовании пищевода с биопсией не определяются патологические изменения (эрозии, язвы, метаплазия, стриктуры). По результатам рН-импедансометрии для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза НЭРБ достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6%; *рис.*) [16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЭРБ

К возникновению симптомов ГЭРБ могут приводить плохо функционирующее пищеводно-желудочное соединение (состоит из нижнего пищеводного сфинктера и ножек диафрагмы), снижение клиренса пищевода, замедленное опорожнение желудка, сопровождающееся повышением внутрижелудочного давления, что приводит к развитию патологического рефлюкса. Факторами, ассоциированными с ГЭРБ, являются высвобождение цитокинов и хемокинов в результате рефлюкса желудочного сока, что может приводить к развитию воспаления в пищеводе, и гиперчувствительность пищевода [11].

В 2001 г J. Fletcher et al. впервые описали явление «кислотного кармана». Авторы обнаружили, что кислый желудочный сок может растекаться поверх гомогенизированной пищи и распространяться вглубь дистального отдела пищевода. При этом при обследовании 40 больных рН в кармане кислоты составлял 1,6, а в теле желудка – 4,7 ($p < 0,001$). Был сделан вывод, что небуферизированный желудочный сок присутствует в желудочно-пищеводном переходе и способствует развитию патологии [17]. Последующие наблюдения показали, что эффект «кислотного кармана» был более выражен у пациентов

- **Рисунок.** Алгоритм дифференциальной диагностики функциональной изжоги, НЭРБ и гиперчувствительности к рефлюксу [16]
- **Figure.** Algorithm for differential diagnosis of functional heartburn, NERD, and reflux hypersensitivity [16]



с ГЭРБ. У некоторых больных «кислотный карман» мог находиться на 6 см выше желудочно-пищеводного перехода. Была высказана точка зрения о том, что «кислотный карман» представляет собой уникальную терапевтическую мишень [18]. Группа известных авторов во главе с P.J. Kahrilas в 2013 г. опубликовала в *The American Journal of Gastroenterology* статью, которая на основании результатов манометрии высокого разрешения верифицировала идею «кислотного кармана», обосновала его значение для восходящей миграции кислоты в пищеводе и предположила, что терапия этого состояния при помощи альгинатов, в частности препарата Гевискон, должна занять важное место в ведении пациентов с НЭРБ [19].

ЛЕЧЕНИЕ НЭРБ

Общие рекомендации для лечения пациентов с ГЭРБ включают необходимость снижения веса для пациентов с избыточной массой тела и ожирением, целесообразность поднимать изголовье кровати, отказ от табака и алкоголя, отказ от поздних приемов пищи и перекусов перед сном, пребывание в вертикальном положении во время и после еды. Пациентам рационально отказываться от кофе, шоколада, газированных напитков, острых и кислых продуктов, а также продуктов с высоким содержанием жира [11, 12].

Консенсус по НЭРБ 2009 г. рекомендует начинать лечение этой патологии с назначения ИПП 1 раз в день.

Вместе с тем эти рекомендации отмечают, что эффективность применения ИПП у пациентов с НЭРБ является значительно более низкой, чем у больных с эзофагитом. В случае неответа пациента с НЭРБ на лечение ИПП в течение 4 нед. рекомендуется увеличить дозу ИПП и назначать эти препараты 2 раза в день. Неполный ответ на ИПП является основанием для добавления к лечению альгинатов. Консенсус обращает внимание на целесообразность применения длительной поддерживающей терапии у части пациентов с НЭРБ [2].

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с ГЭРБ, опубликованные в 2022 г., обращают особенное внимание на то, что до 50% пациентов с ГЭРБ не получают адекватного облегчения при эмпирической терапии ИПП [12, 20–22]. В этой связи текущая парадигма лечения сместилась в сторону персонализированного подхода к оценке и лечению симптомов ГЭРБ [23]. Врачи должны индивидуализировать фармакотерапию с учетом фенотипа ГЭРБ, обращая внимание на вероятность неполного ответа у больных с НЭРБ, включая в лечение другие средства, в частности альгинаты, которые особенно эффективны для нейтрализации постпрандиального «кислотного кармана» у пациентов с постпрандиальными или ночными симптомами и у лиц с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы [12, 24]. Современные рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии отмечают, что в связи с технологической сложностью производства различные препараты альгинатов не являются равноценными. Оптимальным выбором среди альгинатов является препарат Гевискон [11].

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по внепищеводным проявлениям ГЭРБ, опубликованным в 2023 г., уделяется значительное внимание методам лечения, альтернативным кислотосупрессивной терапии. В частности, в ряде работ был показан позитивный ответ на Гевискон у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом [25, 26]. С учетом того что многие больные с НЭРБ неадекватно отвечают на ИПП, представляют интерес современные рекомендации по ведению пациентов с рефрактерной к ИПП ГЭРБ. В ряде обзоров и современных исследований было показано, что добавление Гевискона к стандартной терапии позволяет добиться значительного повышения ответа на лечение [24, 27].

Препарат Гевискон двойное действие содержит 500 мг натрия альгината, 213 мг натрия бикарбоната и 325 мг кальция бикарбоната в 10 мл суспензии. Бикарбонат кальция при этом является не только антацидом, но и источником ионов кальция, соединяющих полимерные цепочки альгината. Альгинат представляет собой натуральные полисахаридные полимеры, получаемые из бурых водорослей, которые при контакте с кислотой в течение нескольких минут преципитируют в вязкий гель с низкой плотностью и близким к нейтральному pH. Бикарбонат натрия в присутствии кислоты превращается в углекислый газ, который захватывается альгинатным гелем, придавая ему плавучесть. В результате

альгинатный «плот» удерживается на поверхности желудочного содержимого, нейтрализует кислоту и блокирует ее патологическое действие на слизистую пищевода [28].

Эффективность Гевискона у пациентов с НЭРБ хорошо изучена. Бельгийские авторы сравнили эффективность Гевискона у пациентов с симптомами ГЭРБ и диафрагмальной грыжей с ответом на лечение на стандартный антацид (Antagel). В группе Гевискона количество кислых рефлюксов, общее время кислых рефлюксов в пищевод было достоверно более низким в сравнении с пациентами группы антацида [29]. В британское мультицентровое плацебо-контролируемое исследование было включено 424 пациента с симптомами ГЭРБ, которые получали Гевискон или плацебо в течение 7 дней. У больных, принимавших Гевискон, был достигнут значительно более высокий ответ по улучшению симптомов ГЭРБ и диспепсии [30]. В другом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 110 пациентов с симптомами ГЭРБ, получавших Гевискон или плацебо в течение 7 дней. Клинический ответ определялся по специальному опроснику ГЭРБ и показал значительно более высокие результаты в группе больных, лечившихся Гевисконом ($p = 0,003$). Частота побочных явлений была одинаковой в сравниваемых группах [31]. В датском исследовании участвовали 136 пациентов с ГЭРБ, ранее не ответивших на ИПП. Больные были рандомизированы на группы, которые получали ИПП + Гевискон или плацебо в течение 7 дней. Среди пациентов, принимавших комбинированную терапию ИПП + Гевискон, ответ на лечение был значительно более высоким, чем в группе плацебо ($p < 0,01$) [32].

В метаанализе, определявшим эффективность альгинатов для лечения ГЭРБ, было отобрано 14 исследований, включавших 2 095 человек. Терапия, базировавшаяся на альгинатах, была более эффективной для лечения симптомов ГЭРБ в сравнении с плацебо или антацидами (отношение шансов (ОШ) = 4,42; доверительный интервал (ДИ) 2,45–7,97). Не было получено достоверных отличий при сопоставлении эффективности ИПП и монотерапии альгинатами для лечения симптомов ГЭРБ (ОШ = 0,58; ДИ 0,27–1,22) [33]. В ряде работ российских авторов также продемонстрирована высокая эффективность Гевискона для терапии различных

клинических вариантов ГЭРБ [34–36]. Следует выделить метаанализ по лечению НЭРБ известных авторов с участием А. Ford, опубликованный в 2023 г. Авторы идентифицировали 23 рандомизированных исследования, включавших 10 735 пациентов с НЭРБ. При продолжительности терапии НЭРБ от 2 до 4 нед. наиболее высокие результаты показал омепразол 20 мг 1 раз в день (ОШ = 0,43; ДИ 0,33–0,56; P-Score 0,94). Второе и третье место занял эзомепразол в различных дозах и четвертое место было у альгината в дозе 20 мл 2 раза в день (ОШ = 0,47; ДИ 0,33–0,65; P-Score 0,81). При анализе результатов терапии НЭРБ продолжительностью больше 4 нед. самым эффективным препаратом оказался декланспразол в дозе 30 мг 1 раз в день (ОШ = 0,48; ДИ 0,35–0,65; P-Score 0,95). Второе место заняла комбинация альгината в дозе 30 мл 4 раза в день и омепразола 20 мг 1 раз в день (ОШ = 0,46; ДИ 0,29–0,73; P-Score 0,94). На третьей позиции по эффективности расположилась монотерапия альгинатом в дозе 20 мл 2 раза в день (ОШ = 0,62; ДИ 0,41–0,94; P-Score 0,72). Монотерапия альгинатом в дозе 20 мл 2 раза в день и комбинация альгинат 30 мл 4 раза в день и омепразола 20 мг 1 раз в день показали более высокую эффективность терапии НЭРБ в сравнении с плацебо. Индекс P-Score показывает долю пациентов, ответивших на лечение [5]. Для нашей страны принципиальное значение имеют отечественные рекомендации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация отметила, что альгинаты могут применяться как в качестве монотерапии легких клинических вариантов НЭРБ, так и в схемах комплексного лечения различных вариантов ГЭРБ [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭРБ является самым частым субтипом ГЭРБ, встречающимся у 50–85% пациентов. У 50–60% больных НЭРБ определяется неполный ответ на ИПП. Препарат Гевискон в виде монотерапии показывает сопоставимые с ИПП результаты, а при комбинации с ИПП дает возможность оптимизировать ответ на лечение у пациентов с НЭРБ.



Поступила / Received 15.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.06.2023

Принята в печать / Accepted 03.07.2023

Список литературы / References

- Vakil N, van Zanten SV, 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>.
- Modlin IM, Hunt RH, Malferteiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74–88. <https://doi.org/10.1159/000219365>.
- El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2008;78(1):6–10. <https://doi.org/10.1159/000151249>.
- Pace F, Casini V, Pallotta S. Heterogeneity of endoscopy negative heartburn: epidemiology and natural history. *World J Gastroenterol*. 2008;14(34):5233–5236. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5233>.
- Barberio B, Visaggi P, Savarino E, de Bortoli N, Black CJ, Ford AC. Comparison of acid-lowering drugs for endoscopy negative reflux disease: Systematic review and network Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(1):e14469. <https://doi.org/10.1111/nmo.14469>.
- Savarino V, Savarino E, Parodi A, Dulbecco P. Functional heartburn and non-erosive reflux disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):172–174. <https://doi.org/10.1159/000103879>.
- Quigley EM. Non-erosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease; insights into pathophysiology and clinical presentation. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(4):186–190. <https://doi.org/10.1111/j.1443-9573.2006.00266.x>.
- Hiyama T, Matsuo K, Urabe Y, Fukuhara T, Tanaka S, Yoshihara M et al. Meta-analysis used to identify factors associated with the effectiveness of proton pump inhibitors against non-erosive reflux disease.

- J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(8):1326–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05879.x>.
9. Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8408–8419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8408>.
 10. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):767–776. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015>.
 11. Katz PO, Dunbar KB, Schnell-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechtler SJ. 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>.
 12. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984–994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
 13. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–285. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01861-z>.
 14. Trudgill NJ, Siffrim D, Sweis R, Fullard M, Basu K, McCord M et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2019;68(10):1731–1750. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318115>.
 15. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
 16. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
 17. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001;121(4):775–783. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.27997>.
 18. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial ‘acid pocket’ in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):59–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x>.
 19. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Siffrim D, Smout AJ, Boeckxstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1058–1064. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.132>.
 20. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD002095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002095.pub5>.
 21. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):401–414. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.005>.
 22. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010;59(6):714–721. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.200063>.
 23. Yadlapati R, Pandolfino JE. Personalized Approach in the Work-up and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(2):227–238. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.002>.
 24. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
 25. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, Carlson DA. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(6):1414–1421.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.040>.
 26. McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J, Strugala V, Dettmar PW. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):243–251. <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0708-7>.
 27. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, Thomas SJ, Bytzer P. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(12):1524–1533. <https://doi.org/10.1111/apt.14064>.
 28. Bor S, Kalkan IH, Çelebi A, Dinçer D, Akyüz F, Dettmar P, Özen H. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Türk J Gastroenterol.* 2019;30(2):109–136. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19677>.
 29. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(12):1585–1591. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.046>.
 30. Wilkinson J, Wade A, Thomas SJ, Jenner B, Hodgkinson V, Coyle C. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(1):86–93. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001258>.
 31. Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) – a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(6):595–602. <https://doi.org/10.1111/apt.12640>.
 32. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):899–909. <https://doi.org/10.1111/apt.13567>.
 33. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, 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>.
 34. Лазебник ЛБ, Бордин ДС, Машарова АА, Джулай ГС, Бутов МА, Абдулхаков РА и др. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(6):70–76. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vosstanovlenie-kachestva-zhizni-ustraneniem-i-predotvrashcheniem-izzhogi-alginatom-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-via-apia?ysclid=livdvugco9191075350>.
 - Лазебник ЛБ, Бордин ДС, Машарова АА, Дзхулаї ГС, Бутов МА, Абдулхаков РА и др. Restoration of the quality of life by eliminating and prevention of heartburn by alginate: results of multicenter study “VIA APIA”. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010;(6):70–76. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vosstanovlenie-kachestva-zhizni-ustraneniem-i-predotvrashcheniem-izzhogi-alginatom-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya-via-apia?ysclid=livdvugco9191075350>.
 35. Сторонова ОА, Трухманов АС, Ивашкин ВТ. Эффективность алгинат-антацидного препарата при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;(5):46–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58>.
 - Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Efficacy of Alginate-Antacid Medication in the Treatment of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;(5):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-46-58>.
 36. Онучина ЕВ, Брикова СИ, Цуканов ВВ. Использование препарата Гевискон для купирования симптоматики пищеводных, внепищеводных синдромов и функциональной диспепсии у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010;(10):80–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-preparata-geviskon-dlya-kupirovaniya-simptomatiki-pishevodnyh-vnepishevodnyh-sindromov-i-funktsionalnoy-dispepsii-uzysclid=live74t79s770481884>.
 - Onuchina EV, Briкова SI, Tsukanov VV. Using gaviscon preparation for relief of esophageal, extraesophageal syndromes and functional dyspepsia in elderly patients with GERD. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010;(10):80–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-preparata-geviskon-dlya-kupirovaniya-simptomatiki-pishevodnyh-vnepishevodnyh-sindromov-i-funktsionalnoy-dispepsii-uzysclid=live74t79s770481884>.
 37. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ 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 VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;(4):70–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Цуканов**

Написание текста – **В.А. Васютин**

Перевод на английский язык – **В.А. Васютин**

Обзор литературы – **Ю.Л. Тонких**

Редактирование – **В.В. Цуканов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Цуканов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladislav V. Tsukanov**

Text development – **Alexander V. Vasyutin**

Translation into English – **Alexander V. Vasyutin**

Translation into English – **Julia L. Tonkikh**

Editing – **Vladislav V. Tsukanov**

Approval of the final version of the article – **Vladislav V. Tsukanov**

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; gastro@impn.ru

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

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

Information about the authors:

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

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; alexander@kraslan.ru

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

Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени

А.С. Островская , <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

М.В. Маевская, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

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

Резюме

Обзор посвящен наиболее актуальной информации по патогенезу, диагностике и лечению саркопии и мальнутриции у пациентов с заболеваниями печени. Саркопения и мальнутриция – распространенные осложнения заболеваний печени. Цирроз печени как стадия патологического процесса служит основным predisposing фактором для развития мальнутриции и саркопии. Частота саркопии при циррозе печени составляет 30–50% и доходит до 100% у декомпенсированных пациентов. Основными патогенетическими звеньями являются: нарушение протеостаза скелетных мышц, системное воспаление и изменение микробиоты кишечника. За последние годы накоплено достаточно данных для того, чтобы рассматривать эти состояния как прогностически неблагоприятный фактор у пациентов с циррозом печени различной этиологии, влияющий на их качество жизни и выживаемость, а также ухудшающий исходы трансплантации. Это диктует необходимость определения унифицированных подходов к диагностике и коррекции данных состояний. В настоящее время для диагностики используются тесты, позволяющие оценить мышечную силу и функцию. Оценка мышечной массы проводится с применением инструментальных методов путем измерения отдельных мышц и расчета скелетно-мышечных индексов. У пациентов с циррозом печени и сопутствующей саркопией и мальнутрицией с целью коррекции, помимо терапии, направленной на элиминацию этиологического фактора, применимы стратегии модификации питания и образа жизни. Цель обзора – на основе литературных данных оценить проблемы диагностики и эффективного лечения недостаточности питания и саркопии у пациентов с заболеваниями печени. В статье представлен обзор основных стратегий к подходу, диагностике и коррекции данных состояний.

Ключевые слова: недостаточность питания, цирроз печени, мышечная масса, гипераммониемия, нутритивный статус

Для цитирования: Островская АС, Маевская МВ. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. *Медицинский совет.* 2023;17(18):35–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases

Anna S. Ostrovskaya , <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Marina V. Maevskaya, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, liver.orc@mail.ru

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

Abstract

This review focuses on the most current information on the pathogenesis, diagnosis and treatment of sarcopenia and malnutrition in patients with liver disease. Sarcopenia and malnutrition are common complications of liver diseases. Liver cirrhosis, as a stage of the pathological process, serves as the main predisposing factor for the development of malnutrition and sarcopenia. The frequency of sarcopenia in liver cirrhosis is 30–50% and reaches 100% in decompensated patients. The main pathogenetic links are: impaired proteostasis of skeletal muscles, systemic inflammation and changes in gut microbiota. In recent years, enough data have been accumulated to consider these conditions as a prognostically unfavorable factor in patients with liver cirrhosis of various etiologies, affecting their quality of life and survival, as well as worsening the outcomes of transplantation. This dictates the necessity to define unified approaches to diagnostics and correction of these conditions. Currently, tests are used for diagnosis, which allow to assess muscle strength and function. Muscle mass is assessed using instrumental methods by measuring individual muscles and calculating skeletal muscle indices. In patients with liver cirrhosis and concomitant sarcopenia and malnutrition, nutritional and lifestyle modification strategies are applicable for correction in addition to therapy aimed at elimination of the etiologic factor. The aim of the review is to evaluate the problems of diagnosis and effective treatment of malnutrition and sarcopenia in patients with liver disease based on literature data. The article presents an overview of the main strategies for the approach, diagnosis and correction of these conditions.

Keywords: malnutrition, liver cirrhosis, muscle mass, hyperammonemia, nutritional status

For citation: Ostrovskaya AS, Maevskaya MV. Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы мировое сообщество терапевтов, геронтологов, узких специалистов все чаще обращает внимание на проблемы веса, питания и физической активности у своих пациентов. В практике врача-гастроэнтеролога наиболее уязвимыми в плане развития мальнотриции и саркопении являются пациенты с заболеваниями печени, поскольку она играет ключевую роль в регуляции метаболизма и энергетического баланса. Кроме того, хронические заболевания печени могут вызывать снижение аппетита, что приводит к уменьшению потребления питательных веществ. Важно отметить, что среди всех причин поражения печени хроническое злоупотребление алкоголем является сильным предиктором недостаточности питания [1]. Цирроз печени как стадия патологического процесса служит основным предрасполагающим фактором для развития мальнотриции и саркопении.

Мальнотриция, или недоедание, определяется как недостаточное поступление или усвоение питательных веществ [2]. Мальнотриция является распространенным осложнением у пациентов с продвинутой стадией заболеваний печени.

Саркопения. В 1989 г. И. Розенберг определил саркопению (*греч. sarx – плоть и penia – потеря*) как потерю мышечной массы после сравнения тощей массы бедра пожилой и молодой женщины. В 2010 г. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP) опубликовала определение саркопении, которое получило широкое распространение во всем мире. Данное определение способствовало прогрессу в выявлении саркопении и уходе за людьми с риском ее развития или с ее проявлениями. В 2018 г. рабочая группа (EWGSOP2) провела повторное заседание, по результатам которого были выпущены обновленные данные по саркопении. В настоящее время саркопения официально признана мышечным заболеванием и имеет диагностический код МКБ-10. Согласно обновленному консенсусу рабочей группы по изучению саркопении (EWGSOP) саркопения – это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое ассоциируется с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидизацию и смертность [3].

Понятие саркопении, появившееся всего несколько десятилетий назад в области питания и определения состава тела, сначала широко использовалось только для описания низкой мышечной массы. В последующем стало понятно, что саркопения включает в себя также и сниженное функциональное состояние мышц.

Многочисленные и взаимодополняющие определения мальнотриции и саркопении существуют в публикациях вне области гепатологии; однако мировое гепатологическое сообщество еще не выработало консенсусного определения этих состояний для пациентов с заболеваниями печени. Саркопения долгое время ассоциировалась со старением и пожилым возрастом, но в настоящее

время известно, что фенотип саркопении имеет множество причин, не связанных со старением.

Саркопению условно подразделяют на первичную и вторичную. О первичной саркопении говорят, когда происходят изменения мышечной массы и силы, ассоциированные с возрастом без каких-либо других причин, кроме старения. Вторичная саркопения связана с различными состояниями и заболеваниями, например нарушением питания, ограничением физической активности или заболеваниями различных органов и систем [4]. Саркопения, ассоциированная с заболеваниями печени, в соответствии с классификацией относится к вторичной (*рис. 1*).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ САРКОПЕНИИ И МАЛЬНУТРИЦИИ

Этиология заболевания печени влияет на распространенность саркопении и мальнотриции. Особенно часто эти состояния встречаются у пациентов с алкогольассоциированными заболеваниями печени.

Распространенность недостаточности питания составляет в среднем 36,4% среди всех пациентов с заболеваниями печени [5]. Сведения по распространенности саркопении, представленные в литературе, варьируемы. По данным разных исследователей, распространенность саркопении при хронических заболеваниях печени составляет от 30–33 до 54–57% [6–8]. Распространенность саркопении увеличивается по мере прогрессирования заболевания. При циррозе печени частота саркопении выше и составляет 65–100%. Среди пациентов с циррозом печени, страдающих саркопенией, примерно 20% имеют компенсированное заболевание, 80% декомпенсированных и до 100% кандидатов на трансплантацию печени [9].

Недостаточность питания у пациентов с заболеваниями печени негативно влияет на качество их жизни [10, 11]. По литературным данным, саркопению следовало бы добавить как прогностический показатель в шкалу MELD [12]. Также саркопения и мальнотриция ассоциируются с повышенным риском развития осложнений цирроза печени, включая печеночную энцефалопатию.

● **Рисунок 1.** Классификация саркопении (адапт. из [4])

● **Figure 1.** Sarcopenia classification (adap. from [4])



По данным K. Wijarnpreecha et al. [13], наличие саркопении у пациентов с циррозом печени связано с примерно двукратным увеличением риска явной и трехкратным увеличением риска минимальной печеночной энцефалопатии.

У пациентов с недостаточностью питания и/или саркопенией увеличивается продолжительность пребывания в стационаре, чаще развивается асцит и гепаторенальный синдром, повышается внутрибольничная смертность [14, 15]. Пациенты – кандидаты на трансплантацию печени с наличием саркопении – в группе риска развития посттрансплантационных осложнений, также у них ниже процент выживаемости после трансплантации печени [16].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САРКОПЕНИИ И МАЛЬНУТРИЦИИ

Механизмов развития мальнутриции и саркопении при заболеваниях печени несколько: недостаточное питание, изменение протеостаза скелетных мышц, изменение микробиома кишечника и системное воспаление [17–20].

Чаще всего в развитии мальнутриции при хронических заболеваниях печени присутствует несколько патогенетических факторов: снижение потребления или усвоения пищи и хроническое или острое воспаление различной степени [21], что приводит к изменению состава тела и снижению его биологических функций.

Снижение потребления пищи хорошо известный этиологический фактор недостаточности питания. Нарушению метаболизма и усвоению питательных веществ при заболеваниях печени способствуют: анорексия, гастропарез, тошнота, дисфагия, печеночная энцефалопатия, асцит с/без частыми парацентезами, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), прием некоторых лекарственных препаратов (диуретики и лактулоза), диета с ограничением натрия, употребление алкоголя. Все эти факторы могут приводить к нарушению обмена веществ и способствовать уменьшению объема потребляемой пищи [22, 23]. Портальная гипертензия способствует повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, вызывая тем самым повышенную потерю белков. Это феномен в т. ч. наблюдается при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода [24].

Мальабсорбция приводит к дефициту микронутриентов. Дефицит фолата, тиамина, цинка, селена, витамина Д и Е описан у пациентов с алкогольной этиологией заболевания, дефицит жирорастворимых витаминов – у пациентов с холестатическими заболеваниями печени (за счет нарушения энтерогепатической циркуляции желчных солей).

Скелетная мышца – самый большой орган в организме, на ее долю приходится около 50% всей белковой массы тела, и она обеспечивает энерготраты во всем организме [25]. Масса скелетных мышц поддерживается за счет тонкого баланса между катаболизмом и анаболизмом мышечных белков. Атрофия скелетных мышц возникает в результате смещения баланса в сторону распада белка [26, 27]. Наиболее изучены механизмы развития саркопении при циррозе печени. Свой вклад в этот процесс вносят нарушение белкового обмена,

повышение уровня аммиака, системное воспаление, снижение уровня тестостерона [28–30].

Три незаменимых аминокислоты с разветвленной боковой цепью (BCAA, Branched-Chain Amino Acids): валин, лейцин и изолейцин – играют важную роль в формировании и поддержании скелетной мускулатуры [22]. Снижение их уровня на фоне заболеваний печени может приводить к уменьшению мышечной массы независимо от возраста. Один из вероятных механизмов аминокислотного дисбаланса заключается в том, что при циррозе печени снижение детоксикационной функции ведет к внепеченочной утилизации аммиака за счет синтеза глутамина в скелетных мышцах, а BCAA используются в качестве субстратов в этом процессе [31].

Важнейшей метаболической функцией печени является преобразование аммиака в мочевины. Печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование как компоненты патофизиологических изменений при циррозе печени способствуют нарушению образования мочевины. Это оказывает патологическое воздействие на мышцы [32]. Аммиак реализует миотоксическое действие через механизмы, включающие снижение синтеза белка, усиление аутофагии, протеолиза и митохондриальной окислительной дисфункции в скелетных мышцах, что ведет к нарушению сократительной функции мышц и потере мышечной массы [33, 34].

Циркулирующие уровни маркеров воспаления, таких как IL-1, IL-6, IL-10, С-реактивный белок и TNF- α , повышены у пациентов с циррозом печени [32, 35]. Хроническое системное воспаление может способствовать развитию саркопении и последующих осложнений из-за снижения синтеза мышечного белка и повышенной деградации белка [28, 36].

Печень играет важную роль в гормональном обмене. К общим клиническим признакам цирроза печени относятся феминизация фигуры и гинекомастия, которые обусловлены в первую очередь снижением уровня тестостерона и одновременным увеличением соотношения эстрогенов и андрогенов. Эти изменения влияют на обмен мышечного белка, что приводит к подавлению дифференцировки миоцитов в клетки скелетных мышц, в результате чего развивается саркопения [31]. Тестостерон специфически воздействует на рецепторы андрогенов в мышечных клетках, способствуя их росту, а также в клетках-сателлитах, способствуя их дифференцировке в новые миоциты; помимо этого, он снижает уровень миостатина и повышает уровень IGF-1, что может обуславливать его эффекты при циррозе печени [37]. Вероятно, дефицит тестостерона при циррозе печени связан с множеством факторов, причем могут быть затронуты все уровни гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси. Тяжелые системные заболевания любой этиологии, включая печеночную недостаточность, могут снижать секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом и приводить к вторичной тестикулярной недостаточности [38]. Считается, что это, по крайней мере частично, связано с прямым воздействием повышенного уровня воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа [39].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

В клинической практике для оценки наличия у пациента недостаточности питания в первую очередь прибегают к простым методам, а именно к расспросу пациента о рационе питания и уровне физической активности, для этого существуют специальные опросники и шкалы. Специфическим опросником для оценки степени саркопении является SARC-F (табл. 1), разработанный специально для скрининга и отбора пациентов с подозрением на саркопению.

Разработаны также тесты для оценки функциональной активности мышц. Наиболее часто используемым является группа тестов – краткая батарея тестов физической активности (рис. 2).

Антропометрические показатели – ИМТ, калиперометрия, измерения окружности голени, бедра, плеча, предплечья. Существуют также методы для оценки мышечной силы – это динамометрия, которая выполняется с помощью ручного динамометра.

К объективным методам, позволяющим рассчитать мышечную массу, относятся компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), биоимпедансный анализ, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА или DEXA в англоязычной литературе), ультразвуковой метод (УЗИ) [32]. Все эти методы позволяют оценить мышечную массу путем измерения отдельных мышц и расчета скелетно-мышечных индексов для оценки степени саркопении. Они отличаются точностью, воспроизводимостью, доступностью, стоимостью исследования. КТ в настоящее время является «золотым стандартом» для оценки мышечной массы при циррозе печени, но стоимость и воздействие ионизирующего излучения делают рутинное использование данного метода исключительно для выявления саркопении нецелесообразным. Однако, когда КТ брюшной полости проводится по клиническим причинам, мышечная масса может быть измерена на снимках с помощью специального программного обеспечения. Мышечная масса указывается как скелетно-мышечный индекс (СМИ), рассчитанный как общая площадь скелетных мышц на уровне L3, нормированная на рост [31].

Наиболее простыми, доступными и изученными методами оценки состава тела являются: ДРА и биоимпедансный анализ. На точность данных методов влияет задержка жидкости у пациентов с заболеваниями печени.

Для целей реальной клинической практики нельзя выбрать только один диагностический инструмент. Выбор метода измерения саркопении будет зависеть от конкретного клинического случая и имеющихся диагностических ресурсов. Учитывая простоту, низкую стоимость и воспроизводимость показателей саркопении, рекомендуется проводить ее рутинную оценку у всех амбулаторных пациентов с циррозом печени. Оценка мышечной массы с помощью инструментальных методов может быть полезна в отдельных группах. К таким группам могут относиться госпитализированные, а также пациенты – кандидаты на трансплантацию печени.

● **Таблица 1.** SARC-F (опросник для оценки вероятности наличия саркопении)

● **Table 1.** SARC-F (a screening tool for sarcopenia)

Составляющая	Вопрос	Баллы
Сила	Насколько тяжело для Вас поднять и удерживать порядка 4–5 кг?	<ul style="list-style-type: none"> • Совсем не тяжело = 0 • Немного тяжело = 1 • Очень тяжело или не могу поднять = 2
Помощь при ходьбе	Насколько тяжело для Вас пройти по комнате?	<ul style="list-style-type: none"> • Совсем не тяжело = 0 • Немного тяжело = 1 • Очень тяжело, приходится использовать вспомогательные средства или не могу пройти = 2
Подъем со стула	Насколько тяжело для Вас подняться со стула или кровати?	<ul style="list-style-type: none"> • Совсем не тяжело = 0 • Немного тяжело = 1 • Очень тяжело или не могу встать без посторонней помощи = 2
Подъем по лестнице	Насколько тяжело для Вас пройти лестничный пролет в 10 ступеней?	<ul style="list-style-type: none"> • Совсем не тяжело = 0 • Немного тяжело = 1 • Очень тяжело или не могу пройти = 2
Падения	Сколько раз Вы упали за последний год?	<ul style="list-style-type: none"> • Ни разу = 0 • 1–3 падения = 1 • 4 и более падений = 2

S Strength – сила; A Assistance – помощь; R Rise – вставание; C Climb – подъем; F Fall – падения
0–3 балла: нет саркопении; >4 баллов: вероятная саркопения.

Проводить оценку степени саркопении и мальнутриции следует не реже раза в год для декомпенсированных пациентов. Для тех, кто проходит активное лечение по поводу мальнутриции и саркопении, частота скрининга не реже одного раза в 8–12 нед. [32].

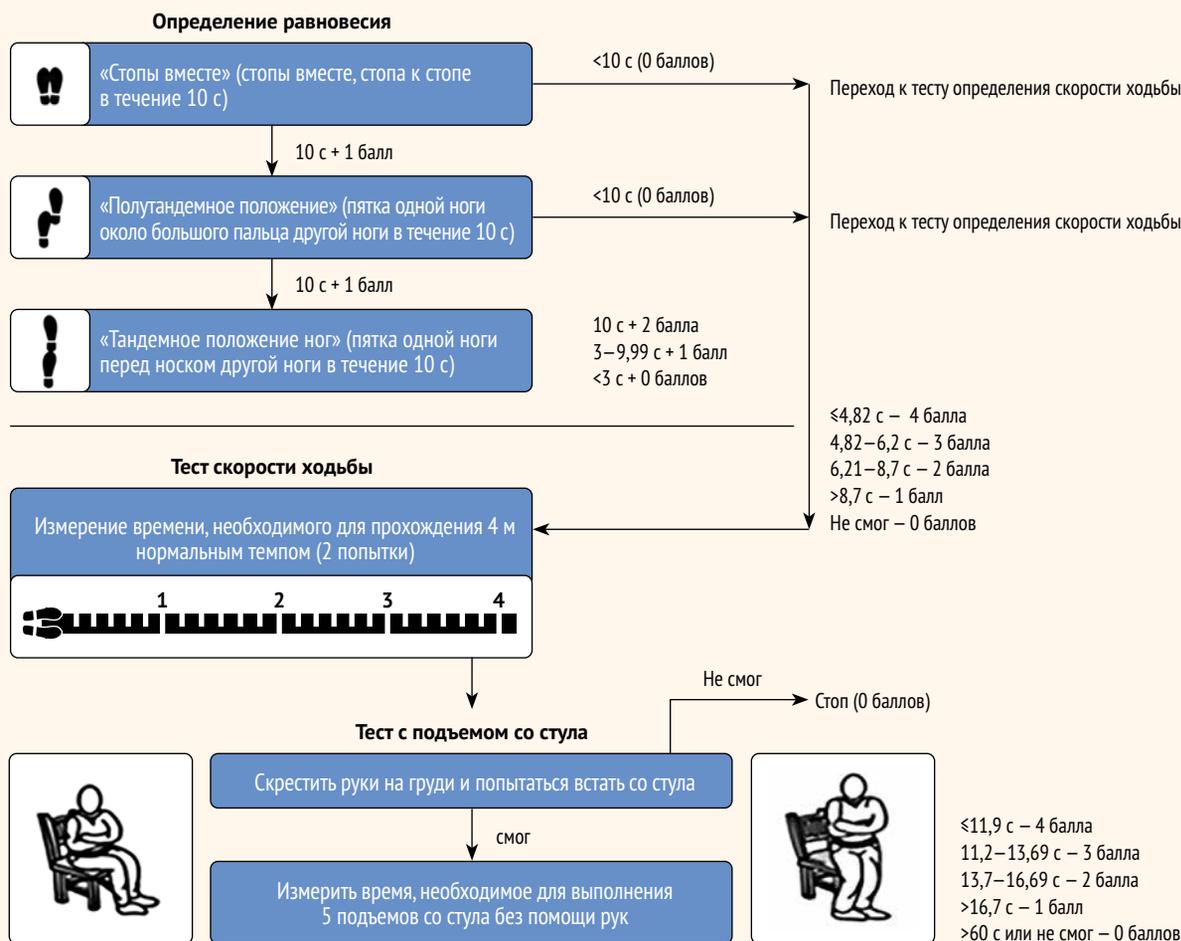
ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по лечению пациентов с саркопенией и мальнутрицией при заболеваниях печени. Наибольшее значение саркопения и мальнутриция имеют для пациентов с циррозом печени, поэтому больше всего данных о терапевтическом лечении именно этой категории пациентов.

Элиминация этиологического фактора – одна из важных задач лечения заболевания печени, в т. ч. и для лечения саркопении и мальнутриции, поскольку это предполагает разрешение хронического воспаления. Существуют дополнительные меры воздействия на саркопению и мальнутрицию.

Одним из ключевых мероприятий служит оптимизация питания [40]. Всем пациентам с циррозом печени должен быть предоставлен индивидуальный рецепт питания, учитывающий текущее состояние питания, т. е. с учетом степени недостаточности питания. Переоценка питания должна проводиться через регулярные интервалы времени, причем более частые интервалы должны проводиться для тех, кто соответствует критериям саркопении

● **Рисунок 2.** Краткая батарея тестов физической активности
 ● **Figure 2.** Short Physical Performance Battery



на исходном уровне и/или демонстрирует ухудшение сократительной функции или массы мышц.

Исследования по оценке энергозатрат у пациентов с циррозом печени показали, что общие энергозатраты составляют от 28 до 38 ккал/кг/день [41, 42]. Согласно современным рекомендациям по питанию для пациентов с хроническими заболеваниями печени и/или циррозом печени ежедневное потребление калорий должно составлять не менее 35 ккал/кг/день [43–46]. У пациентов с задержкой жидкости «сухой» вес может быть оценен после парацентеза либо путем вычитания процента веса в зависимости от степени задержки жидкости (легкая степень – 5%; умеренная – 10%; тяжелая – 15%; дополнительные 5% снимаются при двустороннем отеке ног до колен) [44]. Хотя данные о фактическом потреблении энергии пациентами с циррозом с разным индексом массы тела отсутствуют, все чаще признается необходимость установления целей потребления энергии с поправкой на индекс массы тела. В свете этого рекомендации по потреблению энергии с учетом веса могут быть изменены до 25–35 ккал/кг/день для лиц с ИМТ 30–40 кг/м² и 20–25 ккал/кг/день для лиц с ИМТ ≥ 40 кг/м² [46]. Для оценки точности уравнений

с учетом веса в разных группах ИМТ необходимы дальнейшие исследования.

Исследования, проведенные еще в 1980-х гг., показали, что пациенты с циррозом печени имеют повышенные потребности в белке [47]. Установлено, что усиленное потребление белка пациентами с циррозом печени улучшает их нутритивный статус. В настоящее время доказано, что пациенты с печеночной энцефалопатией, которым в прошлом рекомендовалось ограничение белка, должны получать нормальное или повышенное количество белка, что благоприятно скажется на их нутритивном статусе [48, 49]. Рекомендации по потреблению белка незначительно отличаются в разных руководствах и составляют 1,2–1,5 г белка/кг массы тела (табл. 2) [48, 49]. Специальных рекомендаций по потреблению углеводов и жиров для пациентов с циррозом печени не существует.

Некоторые исследования показали пользу от добавления аминокислот с разветвленной цепью (BCAA). Учитывая, что BCAA естественным образом присутствуют в белоксодержащих продуктах, нет рекомендаций по долгосрочному дополнительному приему BCAA сверх рекомендованных показателей потребления белка из продуктов питания или энтерального белкового питания [11, 32].

При циррозе печени следует избегать длительных периодов голодания. При этом имеются данные, подтверждающие пользу для увеличения мышечной массы раннего утреннего завтрака, позднего вечернего перекуса и приема небольших, частых приемов пищи и перекусов каждые 3–4 ч во время бодрствования [50, 51]. В литературе был рассмотрен широкий спектр вариантов поздних ночных перекусов, варьирующихся от 149 до 710 ккал, с различным углеводным и белковым составом [50]. Для госпитализированных пациентов с циррозом, у которых энергетические потребности не могут быть удовлетворены только за счет перорального приема продуктов питания, следует рассмотреть возможность энтерального питания.

Важно сконцентрироваться на патогенетических подходах. Здесь может быть применима стратегия гипоаммониемической терапии, поскольку существует прочная теоретическая основа для лечения саркопении с помощью средств, снижающих концентрацию циркулирующего в крови аммиака или уменьшающих его выработку. В животной модели комбинированное применение рифаксимины и L-орнитин L-аспартата снижало концентрацию аммиака в плазме и мышцах, улучшало мышечную массу и функцию [52]. Эти данные дают возможность предположить, что препараты, используемые для лечения печеночной энцефалопатии (ПЭ), могут также играть роль в профилактике и лечении саркопении. Однако данные, конкретно оценивающие влияние стратегий снижения аммиака на сократительную функцию мышц или мышечную массу у пациентов с циррозом печени, отсутствуют.

Карнитин играет ключевую роль в митохондриальном окислении жирных кислот – процессе, нарушаемом аммиаком и играющем центральную роль в функционировании митохондрий и энергетическом метаболизме. В небольших исследованиях прием L-карнитина был связан с дозозависимым снижением уровня аммиака в крови, снижением скорости потери мышечной массы, обратным развитием саркопении и повышением уровня физической активности [32].

Медицинская терапия задержки жидкости должна быть оптимизирована, т. к. асцит и отеки приводят к раннему насыщению, ограничивают физическую нагрузку и ограничивают подвижность. У некоторых пациентов терапевтический парацентез может уменьшить анорексию, увеличить чувство сытости и переносимость физических нагрузок [32].

Дефицит витаминов и минералов часто встречается при циррозе независимо от этиологии заболевания печени и особенно распространен среди пациентов с холестазом на продвинутой стадии заболевания печени. Лучше всего у пациентов с циррозом печени были изучены следующие витамины и минералы: витамин Д, витамины группы В (В1, В6, В12, В9), витамин А, витамин Е, цинк, селен. Однако, поскольку сложно регулярно оценивать витаминно-минеральный комплекс в клинической практике, а поливитаминные добавки дороги и практически не имеют побочных эффектов, существует подход эмпирического назначения перорального

● **Таблица 2.** Рекомендации по суточному употреблению белка для разных групп пациентов с циррозом печени

● **Table 2.** Recommendations on daily protein intake for different groups of patients with liver cirrhosis

Белок	Общие потребности для пациентов с ЦП	1,2–1,5 г/кг массы тела
	Для истощенных и/или пациентов с саркопенией при ЦП	1,5 г/кг массы
	Пациенты с ЦП и ПЭ	1,2–1,5 г/кг массы тела без ограничения белка

приема поливитаминных добавок у пациентов с циррозом печени, у которых определяются любые признаки мальнутриции или саркопении, как это было предложено в общей популяции [32].

Также для коррекции саркопении, слабости в программе реабилитации включают регулярные физические упражнения. В ряде исследований показана польза регулярных аэробных тренировок средней интенсивности [53–55]. Физическая активность позволяет увеличить мышечную массу и силу, снизить утомляемость, обеспечивает лучшее качество жизни [56]. Данные оценивали компенсированных пациентов с циррозом печени [53]. К сожалению, отсутствуют крупные клинические исследования о влиянии физических упражнений на клинические исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал, что диагностика и лечение саркопении и мальнутриции у пациентов с заболеваниями печени в настоящее время остаются нерешенной задачей. Саркопения и мальнутриция – распространенные осложнения цирроза печени. Саркопения связана с худшими прогнозами у пациентов с хроническими заболеваниями печени, кандидатов на трансплантацию, а также влияет на течение самого заболевания, посттрансплантационные исходы. Основой развития саркопении служит недостаточное потребление питательных веществ, системное воспаление, гипераммониемия, изменение протеостаза скелетных мышц. Оценка саркопении и мальнутриции проводится с помощью различных шкал и диагностических методов, разработанных для пожилых пациентов. Внедрение в практику специфических для пациентов с заболеваниями печени опросников, критериев и диагностических алгоритмов позволит улучшить выявляемость саркопении и мальнутриции. Коррекция саркопении оказывает значимое влияние на клинические исходы и прогноз пациента с хроническим заболеванием печени. Важными терапевтическими стратегиями являются коррекция диеты и физической активности, фармакотерапевтические подходы. Интересным представляется коррекция гипераммониемии у пациентов с саркопенией, поскольку это основное звено патогенеза данного состояния. Необходимо планировать дальнейшие клинические исследования в этой области. 

Поступила / Received 05.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2023

Принята в печать / Accepted 22.09.2023

Список литературы / References

- Purnak T, Yilmaz Y. Liver disease and malnutrition. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):619–629. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.018>.
- ATS, Parkash O, Hashmi SA. Malnutrition and liver disease in a developing country. *World J Gastroenterol*. 2021;27(30):4985–4998. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.4985>.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Nishiguchi Sh, Hino K, Moriya K, Shiraki M, Hiramatsu A, Nishikawa H. Assessment criteria for sarcopenia in liver disease (first edition): Report from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the Japan Society of Hepatology. *Kanzo*. 2016;57(12):623–633. <https://doi.org/10.2957/kanzo.57.623>.
- Shin S, Jun DW, Saeed WK, Koh DH. A narrative review of malnutrition in chronic liver disease. *Ann Transl Med*. 2021;9(2):172. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4868>.
- Mazeaud S, Zupo R, Couret A, Panza F, Sardone R, Castellana F. Prevalence of Sarcopenia in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(7):e00584. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000584>.
- Evuri P, Selvi C, Manimekala E, Aravind A, Karunakaran P, Muthukumaran K et al. Study of Prevalence of Sarcopenia in Chronic Liver Disease and its Impact on Outcomes. *Int J Innov Res Med Sci*. 2022;7(07):335–339. <https://doi.org/10.23958/ijirms.vol07-i07/1439>.
- Nakamura A, Yoshimura T, Sato T, Ichikawa T. Diagnosis and Pathogenesis of Sarcopenia in Chronic Liver Disease Using Liver Magnetic Resonance Imaging. *Cureus*. 2022;14(5):e24676. <https://doi.org/10.7759/cureus.24676>.
- Fox R, Stenning K, Slee A, Macnaughtan J, Davies N. Sarcopenia in liver cirrhosis: Prevalence, pathophysiology and therapeutic strategies. *Anal Biochem*. 2022;647:114581. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2022.114581>.
- Topan MM, Sporea I, Dănilă M, Popescu A, Ghiuciu AM, Lupuşoru R, Şirtli R. Impact of Sarcopenia on Survival and Clinical Outcomes in Patients With Liver Cirrhosis. *Front Nutr*. 2021;8:766451. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.766451>.
- Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Sarcopenia and Frailty in Liver Cirrhosis. *Life (Basel)*. 2021;11(5):399. <https://doi.org/10.3390/life11050399>.
- Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):113–121. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12095>.
- Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatanan P, Kroner PT, Cheungpasitporn W, Lukens FJ et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2020;19(3):245–250. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.06.007>.
- Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009;29(9):1396–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02077.x>.
- Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl*. 2014;20(1):54–62. <https://doi.org/10.1002/lt.23766>.
- Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, Wang LF, Sun CY, Luo YY et al. Skeletal muscle alterations indicate poor prognosis in cirrhotic patients: a multicenter cohort study in China. *Hepatal Int*. 2023;10.1007/s12072-023-10497-x. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10497-x>.
- Frost RA, Lang CH. Multifaceted role of insulin-like growth factors and mammalian target of rapamycin in skeletal muscle. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(2):297–322. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.012>.
- Castilla-Cortazar I, Prieto J, Urdaneta E, Pascual M, Nuñez M, Zudaire E et al. Impaired intestinal sugar transport in cirrhotic rats: correction by low doses of insulin-like growth factor I. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1180–1187. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9322513>.
- Glud C. Serum testosterone concentrations in men with alcoholic cirrhosis: background for variation. *Metabolism*. 1987;36(4):373–378. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90210-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90210-1).
- Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzgen AK, Aponte JJ et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(9):2364–2370. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05791.x>.
- Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone*. 2015;80:131–142. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.015>.
- Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65(3):1044–1057. <https://doi.org/10.1002/hep.29003>.
- Mousa N, Mokhtar A, Neven A, Mahmoud A, Adel I. Nutritional status in cirrhosis; pathogenesis and management. *Med J Vir Hepat*. 2019;3.2(2):41–47. Available at: https://www.researchgate.net/publication/337351614_Nutritional_status_in_cirrhosis_pathogenesis_and_management.
- Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, Valenza V, Marrone G, Sganga G et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4814–4834. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4814>.
- Carson JA, Manolagas SC. Effects of sex steroids on bones and muscles: Similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. *Bone*. 2015;80:67–78. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.015>.
- Iizuka K, Machida T, Hirafuji M. Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(2):125–131. <https://doi.org/10.1254/jphs.14r02cp>.
- Bodine SC, Edward F. Adolph Distinguished Lecture. Skeletal muscle atrophy: Multiple pathways leading to a common outcome. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(2):272–282. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00381.2020>.
- Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L et al. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5357. <https://doi.org/10.3390/ijms21155357>.
- Allen SL, Quinlan JI, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA et al. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(3):G241–G257. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00373.2020>.
- Henin G, Lanthier N, Dahlqvist G. Pathophysiological changes of the liver-muscle axis in end-stage liver disease: what is the right target? *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(4):611–624. <https://doi.org/10.51821/85.4.10899>.
- Kamimura H, Sato T, Natsui K, Kobayashi T, Yoshida T, Kamimura K et al. Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1425. <https://doi.org/10.3390/ijms22031425>.
- Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, Carey EJ. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611–1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>.
- Dasarathy S, Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(1):30–36. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000426>.
- Bunchorntavakul C. Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis: Assessment and Management. *Med Clin North Am*. 2023;107(3):589–604. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.12.007>.
- Keller CW, Fokken C, Turville SG, Lünemann A, Schmidt J, Münz C, Lünemann JD. TNF-alpha induces macroautophagy and regulates MHC class II expression in human skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2011;286(5):3970–3980. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.159392>.
- Xia Z, Cholewa J, Zhao Y, Shang HY, Yang YQ, Araújo Pessôa K et al. Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention. *Front Physiol*. 2017;8:434. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00434>.
- Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(2):244–251. <https://doi.org/10.1111/jgh.12695>.
- Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:294278. <https://doi.org/10.1155/2015/294278>.
- Mowat NA, Edwards CR, Fisher R, McNeilly AS, Green JR, Dawson AM. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with cirrhosis of the liver. *Gut*. 1976;17(5):345–350. <https://doi.org/10.1136/gut.17.5.345>.
- Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition*. 2003;19(6):515–521. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)01071-7](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)01071-7).
- Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili AF, Albanese C, Merli M. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr*. 2003;22(6):553–559. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00058-x](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00058-x).
- Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, Jensen MG. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 1995;74(4):557–567. <https://doi.org/10.1079/bjn19950158>.
- Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Жигалова СБ, Киценко ЕА, Манушкин ГВ и др. Клинические рекомендации Российской общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнениям. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-ru.ru/jour/article/view/621/0>.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Zhigalova SB, Kitsenko EA, Manukyan GV 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/621/0>.
44. 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 nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>.
 45. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>.
 46. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325–336. <https://doi.org/10.1002/hep.26370>.
 47. Swart GR, van den Berg JW, van Vuure JK, Rietveld T, Wattimena DL, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutr*. 1989;8(6):329–336. [https://doi.org/10.1016/0261-5614\(89\)90008-3](https://doi.org/10.1016/0261-5614(89)90008-3).
 48. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2021;13(2):540. <https://doi.org/10.3390/nu13020540>.
 49. Ney M, Abalde JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):530–536. <https://doi.org/10.1177/0884533614567716>.
 50. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):430–441. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x>.
 51. Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, Lusthaus M, Niv E. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):137–140. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29211>.
 52. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPK, Ten Have GAM, Prayson R et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65(6):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
 53. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(1):1–10. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83151>.
 54. Farrugia MA, Le Garf S, Chierici A, Piche T, Gual P, Iannelli A, Anty R. Therapeutic Physical Exercise Programs in the Context of NASH Cirrhosis and Liver Transplantation: A Systematic Review. *Metabolites*. 2023;13(3):330. <https://doi.org/10.3390/metabo13030330>.
 55. Rossi D, D'Avila AF, Galant LH, Marroni CA. Exercise in the physical rehabilitation of cirrhotics: a randomized pilot study. *Arq Gastroenterol*. 2022;59(3):408–413. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-73>.
 56. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Montaño-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2018;24(1):122–139. <https://doi.org/10.1002/lt.24958>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.С. Островская**
 Написание текста – **А.С. Островская**
 Обзор литературы – **А.С. Островская**
 Перевод на английский язык – **А.С. Островская**
 Анализ материала – **А.С. Островская**
 Редактирование – **М.В. Маевская**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Маевская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna S. Ostrovskaya**
 Text development – **Anna S. Ostrovskaya**
 Literature review – **Anna S. Ostrovskaya**
 Translation into English – **Anna S. Ostrovskaya**
 Material analysis – **Anna S. Ostrovskaya**
 Editing – **Marina V. Maevskaya**
 Approval of the final version of the article – **Marina V. Maevskaya**

Информация об авторах:

Островская Анна Сергеевна, врач отделения гепатологии Клиники пропаedeutики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru
Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения №3 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; mvmaevskaya@me.com

Information about the authors:

Anna S. Ostrovskaya, Doctor of the Hepatology Department of the V.H. Vasilenko, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru
Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant of Diagnostic and Treatment Department No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com

Субпопуляционный состав НК-клеток крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом

В.В. Цуканов , gastro@impn.ru, М.А. Черепнин, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Введение. В последнее время вырос интерес к роли НК-клеток при вирусных гепатитах. Обнаружено антифибротическое действие этих клеток, но причины их дисфункции, приводящие к развитию фиброза печени, остаются неясными.

Цель. Изучить субпопуляционный состав НК-клеток крови методом проточной цитометрии в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений хронического вирусного гепатита С (ХВГС) с 1-м или 3-м генотипом.

Материалы и методы. Клинико-лабораторное обследование, определение фиброза печени методом эластометрии по шкале METAVIR и исследование субпопуляционного состава НК-клеток в крови методом проточной цитометрии (с определением маркеров CD3, CD16 и CD56) было проведено у 143 больных ХВГС (74 пациента с 1-м генотипом и 69 лиц с 3-м генотипом) и у 20 человек контрольной группы.

Результаты. У больных как с 1-м, так и с 3-м генотипом ХВГС регистрировалось значительное снижение общего содержания НК-клеток, субпопуляций CD3⁺CD16⁺CD56^{bright} и CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} в крови среди лиц с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. У больных с 3-м генотипом ХВГС отмечалось снижение общего содержания НК-клеток и субпопуляции CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} в крови у лиц с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с пациентами с низкой вирусной нагрузкой. Этой взаимосвязи не определялось у больных с 1-м генотипом ХВГС.

Выводы. Полученные закономерности подчеркивают значительную роль НК-клеток в патогенезе ХВГС и верифицируют идею о применении активации НК-клеток для иммунотерапии фиброза печени у пациентов с ХВГС.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, 1-й и 3-й генотипы хронического вирусного гепатита С, НК-клетки, фиброз печени, вирусная нагрузка, воспалительная активность

Для цитирования: Цуканов ВВ, Черепнин МА, Савченко АА, Васютин АВ, Каспаров ЭВ, Борисов АГ, Беленюк ВД, Тонких ЮЛ. Субпопуляционный состав НК-клеток крови у больных гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом. *Медицинский совет.* 2023;17(18):44–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-058>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Subpopulation composition of blood NK cells in patients with hepatitis C with genotype 1 or 3

Vladislav V. Tsukanov , gastro@impn.ru, Mikhail A. Cherepnin, Andrei A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Eduard V. Kasparov, Alexander G. Borisov, Vasilij D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Recently, there has been increased interest in the role of NK cells in viral hepatitis. An antifibrotic effect of these cells has been found, but the causes of their dysfunction leading to the development of liver fibrosis remain unclear.

Aim. To study the subpopulation composition of blood NK cells by flow cytometry, depending on the severity of clinical and morphological manifestations of chronic viral hepatitis C (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 NK cells in the blood by flow cytometry (with definition of markers CD3, CD16 and CD56) were carried out in 143 patients with CVHC, including 74 patients with genotype 1 and 69 individuals with genotype 3, and in 20 people of the control group.

Results. In patients with both CVHC genotypes 1 and 3, a significant decrease in the total content of NK cells, CD3⁺CD16⁺CD56^{bright} and CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} subpopulations in the blood among individuals with liver fibrosis F3-F4 according to METAVIR was registered in comparison with patients with liver fibrosis F0-F1 according to METAVIR. In patients with CVHC genotype 3, there was a decrease in the total content of NK cells and a subpopulation of CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} in the blood of individuals with a high viral load compared to patients with a low viral load. This relationship was not determined in patients with CVHC genotype 1.

Conclusion. The obtained regularities emphasize the significant role of NK cells in the pathogenesis of CVHC and verify the idea of using NK cells activation for immunotherapy of liver fibrosis in patients with CVHC.

Keywords: viral hepatitis C, genotypes 1 and 3 of HCV, NK cells, liver fibrosis, viral load, inflammatory activity

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно считается, что противовирусный иммунный ответ на вирус гепатита С обусловлен адаптивными иммунными клетками, в частности В-клетками и Т-клетками [1]. Но после идентификации в 1975 г. [2, 3] естественных киллеров (NK-клеток), являющихся компонентом врожденного иммунитета, была продемонстрирована их способность на быстрое действие и мощный ответ на клетки, инфицированные вирусом, и раковые клетки [4]. NK-клетки составляют 10% клеток в общей популяции мононуклеарных клеток периферической крови и представляют собой третью по величине популяцию лимфоцитов после В- и Т-клеток [5]. Изучению роли NK-клеток при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) посвящены ряд работ [1, 6, 7]. Было показано, что вирус гепатита С влияет на число, фенотип и функцию NK-клеток, а терапия ингибиторами протеаз восстанавливает нормальный адаптивный фенотип и увеличивает продукцию гамма-интерферона этой субпопуляцией клеток [8]. Обнаружено антифибротическое действие NK-клеток путем ликвидации активированных звездчатых клеток [9]. Вместе с тем причины дисфункции NK-клеток, приводящие к развитию фиброза печени, остаются неясными [10]. Недостаточно изучена патофизиология NK-клеток при разных генотипах вируса гепатита С. В связи с этим исследование субпопуляционного состава NK-клеток крови в зависимости от выраженности клинико-морфологических проявлений ХВГС с разными генотипами вируса является, безусловно, актуальным.

Цель исследования – изучить субпопуляционный состав NK-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» (Красноярск). Исследование субпопуляционного состава NK-клеток в крови методом проточной цитометрии было проведено у 143 больных ХВГС: у 74 пациентов с 1-м генотипом (38 мужчин и 36 женщин, средний возраст 44,1 лет) и у 69 лиц с 3-м генотипом (35 мужчин и 34 женщины, средний возраст 43,7 лет) – и у 20 практически здоровых лиц контрольной группы.

Критериями включения были объективно диагностированный ХВГС с 1-м или 3-м генотипом у пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, ранее не получавших терапию

ХВГС и подписавших информированное согласие на обследование. В исследование включали пациентов до начала противовирусной терапии.

Критериями исключения из исследования были: 1) возраст младше 18 и старше 60 лет; 2) ВИЧ-инфекция; 3) онкологические заболевания; 4) 2, 4, 5, 6, 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) употребление наркотиков; 10) наличие ВИЧ-инфекции; 11) пациенты, отказавшиеся принять участия в научном исследовании.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст 43,3 лет) 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 отрицавших 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) [11, 12]. 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-глутамилтранспептидазы (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 [13]. 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 эластометрии 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 – скорость 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 в целом и цирроза печени в частности. Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [14]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 – 5,9–7,2 кПа, что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – 7,3–9,5 кПа, портальный и перипортальный фиброз с единичными септами; F3 – 9,6–12,5 кПа, портальный и перипортальный фиброз со множественными септами – (мостовидными) с портопортальными и портоцентрными септами; F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование субпопуляционного состава NK-клеток было осуществлено 143 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 (маркер зрелых Т-лимфоцитов, отсутствует у NK-клеток), CD16 (мембранный рецептор, играющий роль в антитело-зависимой клеточной цитотоксичности) и CD56 (невральная молекула межклеточной адгезии 1). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [15]. Пробоподготовку выполняли по стандартной методике [16]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, США).

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 г.).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008 г.) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2007 г.). Результаты исследования были представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C_{25} - C_{75}). Достоверность между количественными показателями независимых выборок оценивали с помощью критериев Краскэла – Уоллиса и Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы дадим краткое определение основным субпопуляциям NK-клеток крови, которые мы исследовали. По уровню экспрессии CD56 NK-клетки человека можно разделить на две подгруппы: CD56^{dim} («тусклые», с пониженной экспрессией CD56) и CD56^{bright} («яркие», обладают высокой экспрессией CD56) [17]. CD56^{dim}-клетки составляют 90% от общей популяции NK-клеток в периферической крови, функционально они обладают высокой цитотоксической активностью. Примерно 10% NK-клеток периферической крови принадлежат к субпопуляции CD56^{bright}, которые в основном участвуют в продукции цитокинов [18]. В зависимости от уровней экспрессии CD56 и CD16 NK-клетки подразделяются на четыре основные субпопуляции. Клетки CD3⁺CD16⁺CD56^{bright} обладают наименьшей цитотоксической активностью среди всех NK-клеток и активно продуцируют цитокины (интерферон- γ , фактор некроза опухоли альфа и др.). Субпопуляция CD3⁺CD16⁺CD56^{bright} преимущественно продуцирует цитокины, но также в небольшой степени проявляет антитело-зависимую цитотоксичность. Клетки CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} обладают высокой цитотоксической активностью, но без антитело-зависимой функции. CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} – наибольшая по численности субпопуляция NK-клеток в крови с высокой антитело-зависимой цитотоксической активностью [19].

Суммарное содержание NK-клеток, а также количество CD3⁺CD16⁺CD56^{bright}- и CD⁺CD16⁺CD56^{dim}-клеток в крови резко снижалось у больных ХВГС обоих генотипов с фиброзом печени F3-F4 в сравнении с пациентами с ХВГС с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR и со здоровыми лицами. Эти результаты имеют принципиальное значение в связи с важной ролью NK-клеток в регулировании активности фиброгенеза. Снижение доли CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} NK-клеток регистрировалось только у пациентов с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR среди лиц с 3-м генотипом ХВГС (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,04$). У больных с 1-м генотипом подобной закономерности не наблюдалось (критерий Краскэла – Уоллиса, $p = 0,24$; табл. 1).

Суммарное содержание NK-клеток в крови в зависимости от активности воспаления не имело достоверных отличий у больных как с 1-м, так и 3-м генотипом ХВГС. При анализе субпопуляционного состава NK-клеток нами

● **Таблица 1.** Субпопуляционный состав НК-клеток в крови у больных ХВГС 1-го и 3-го генотипа в зависимости от стадии фиброза печени по METAVIR (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

● **Table 1.** Blood NK cells subpopulation profile in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3 according to the liver fibrosis stage evaluated on METAVIR scale (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

Субпопуляции НК Пациенты	Фиброз печени по METAVIR	НК-клетки CD3 ⁻ ·CD16 ⁻ ·CD56 ^{bright}	НК-клетки CD3 ⁻ ·CD16 ⁺ ·CD56 ^{bright}	НК-клетки CD3 ⁻ ·CD16 ⁻ ·CD56 ^{dim}	НК-клетки CD3 ⁻ ·CD16 ⁺ ·CD56 ^{dim}	НК-клетки, всего
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. F0-F1 (n = 32)	0,22 (0,09–0,44)	1,86 (0,09–4,23)	1,67 (0,92–2,77)	7,11 (1,30–9,49)	10,88 (4,10–15,72)
	2. F2 (n = 27)	0,26 (0,15–0,38)	1,68 (0,08–5,23)	1,52 (1,25–4,39)	7,87 (1,11–10,00)	11,29 (4,33–18,26)
	3. F3-F4 (n = 15)	0,37 (0,15–0,60)	0,22 (0,19–2,43)	1,14 (1,03–4,30)	3,38 (1,78–6,85)	5,11 (3,88–10,56)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 69)	4. F0-F1 (n = 21)	0,22 (0,15–0,39)	2,47 (0,11–4,73)	2,19 (1,22–3,77)	9,49 (0,53–11,33)	14,34 (4,38–19,04)
	5. F2 (n = 26)	0,21 (0,14–0,26)	1,29 (0,08–3,68)	1,58 (1,10–2,52)	6,35 (0,41–9,13)	9,43 (3,27–14,36)
	6. F3-F4 (n = 22)	0,18 (0,09–0,37)	0,44 (0,13–2,05)	1,22 (1,01–2,64)	3,74 (1,59–8,59)	5,58 (3,37–11,23)
7. Здоровые лица (n = 20)		0,39 (0,22–1,35)	1,28 (0,73–4,16)	1,86 (0,77–2,15)	6,73 (4,8–15,35)	10,26 (7,27–20,46)
p ₁₋₃		0,03	0,001	0,21	0,001	0,008
p ₂₋₃		0,34	0,01	0,72	0,001	0,006
p ₄₋₆		0,22	<0,001	0,03	<0,001	0,002
p ₅₋₆		0,28	0,02	0,63	0,01	0,13
p ₁₋₇		0,001	0,16	0,26	0,28	0,82
p ₂₋₇		0,05	0,21	0,38	0,35	0,77
p ₃₋₇		0,31	0,002	0,29	0,001	0,007
p ₄₋₇		0,04	0,09	0,46	0,42	0,24
p ₅₋₇		0,03	0,74	0,51	0,31	0,64
p ₆₋₇		0,02	0,003	0,26	0,01	0,01
p ₁₋₂₋₃ (Краскэла – Уоллиса)		0,35	0,003	0,24	0,03	0,02
p ₄₋₅₋₆ (Краскэла – Уоллиса)		0,84	0,001	0,04	0,001	0,001

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

также не зарегистрировано отчетливой взаимосвязи CD3⁻·CD16⁻·CD56^{dim}- и CD3⁻·CD16⁺·CD56^{dim}-клеток с воспалительной активностью у пациентов с обоими генотипами ХВГС. Наблюдалось небольшое, но достоверное повышение CD3⁻·CD16⁻·CD56^{bright}- и CD3⁻·CD16⁺·CD56^{bright}-клеток у больных с высокой воспалительной активностью, выраженное в большей степени у лиц с 1-м генотипом в сравнении с пациентами с 3-м генотипом ХВГС (табл. 2). При интерпретации этих данных мы предположили, что активное воспаление в печени оказывает стимулирующее действие на выработку НК-клеток.

У больных ХВГС с 3-м генотипом общее количество НК-клеток и содержание CD3⁻·CD16⁺·CD56^{dim}-клеток в крови было снижено при высокой вирусной нагрузке (более 800 000 МЕ) в сравнении с пациентами с низкой нагрузкой. Данная зависимость верифицировалась критерием Краскэла – Уоллиса (p = 0,04 и p = 0,03 соответственно). У пациентов с ХВГС с 1-м генотипом показатели общего количества НК-клеток и CD3⁻·CD16⁺·CD56^{dim}-клеток в крови не изменялись в зависимости от вирусной нагрузки (критерий Краскэла – Уоллиса, p = 0,48 и p = 0,52 соответственно; табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

С нашей точки зрения, фундаментальным результатом нашей работы является обнаружение значительного снижения суммарного содержания НК-клеток и двух их субпопуляций CD3⁻·CD16⁺·CD56^{bright} и CD3⁻·CD16⁺·CD56^{dim} у больных с обоими генотипами ХВГС с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. Полученные данные согласуются с современными взглядами на антифибротическую активность НК-клеток. Ранее было показано, что в ответ на повреждение гепатоцитов активируются как звездчатые клетки печени (ЗКП), так и НК-клетки [9]. ЗКП являются преобладающими непаренхиматозными клетками, которые обеспечивают восстановление ткани в ответ на повреждение печени, однако гиперактивация этих клеток приводит к отложению внеклеточного матрикса и, следовательно, к фиброзу печени [20]. В настоящее время нет сомнений, что НК-клетки лизируют как инфицированные вирусом гепатоциты, так и активированные ЗКП с помощью нескольких

● **Таблица 2.** Субпопуляционный состав НК-клеток в крови у больных ХВГС 1-го и 3-го генотипа в зависимости от уровня АЛТ в крови (%), Ме ($C_{25}-C_{75}$)

● **Table 2.** Blood NK cells subpopulation profile in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3 according to the blood ALT level (%), Me ($C_{25}-C_{75}$)

Субпопуляции НК Пациенты	Уровень АЛТ	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{bright}	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{bright}	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{dim}	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{dim}	НК-клетки, всего
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. 0–1 норма (n = 36)	0,27 (0,15–0,54)	0,34 (0,11–2,43)	2,53 (1,67–4,12)	5,39 (2,06–10,42)	9,75 (4,68–16,56)
	2. 1–3 нормы (n = 24)	0,19 (0,06–0,33)	1,49 (0,09–4,24)	1,58 (0,82–2,48)	6,00 (1,52–7,88)	10,18 (3,44–14,58)
	3. 3–5 норм (n = 10)	0,42 (0,22–0,69)	1,28 (0,34–3,12)	1,06 (0,76–1,65)	5,62 (1,83–9,41)	8,74 (3,85–14,17)
	4. Более 5 норм (n = 4)	0,64 (0,22–1,22)	2,37 (0,35–4,37)	1,56 (1,34–2,97)	6,63 (1,65–8,97)	10,8 (4,52–16,53)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 69)	5. 0–1 норма (n = 20)	0,24 (0,15–0,29)	0,35 (0,11–2,14)	1,92 (1,26–2,23)	8,89 (3,25–13,11)	12,11 (5,16–17,66)
	6. 1–3 нормы (n = 34)	0,22 (0,11–0,36)	1,95 (0,19–3,86)	1,95 (0,69–2,71)	3,17 (1,12–5,44)	7,69 (2,30–12,06)
	7. 3–5 норм (n = 10)	0,18 (0,14–0,38)	1,59 (0,15–2,93)	1,44 (0,77–2,53)	6,08 (2,27–11,66)	9,73 (3,61–16,96)
	8. Более 5 норм (n = 5)	0,23 (0,10–0,45)	3,46 (0,42–4,82)	1,98 (0,86–2,69)	7,95 (5,48–9,61)	13,62 (6,86–17,57)
9. Здоровые лица (n = 20)		0,39 (0,22–1,35)	1,28 (0,73–2,16)	1,86 (0,77–2,15)	6,73 (4,8–15,35)	10,26 (7,27–20,46)
p_{1-4}		0,04	0,001	0,18	0,76	0,83
p_{2-3}		0,01	0,63	0,28	0,77	0,73
p_{2-4}		0,03	0,08	0,81	0,66	0,85
p_{5-6}		0,61	0,01	0,84	0,03	0,007
p_{5-8}		0,88	0,001	0,76	0,74	0,69
p_{7-8}		0,72	0,04	0,57	0,68	0,22
p_{1-9}		0,47	0,01	0,14	0,72	0,28
p_{2-9}		0,03	0,59	0,62	0,64	0,31
p_{3-9}		0,39	0,38	0,24	0,68	0,08
p_{4-9}		0,05	0,05	0,59	0,78	0,79
p_{5-9}		0,06	0,02	0,48	0,05	0,54
p_{6-9}		0,04	0,84	0,85	0,001	0,01
p_{7-9}		0,02	0,73	0,31	0,69	0,47
p_{8-9}		0,11	0,004	0,81	0,23	0,19
$p_{1-2-3-4}$ (Краскэла – Уоллиса)		0,001	0,01	0,64	0,68	0,42
$p_{5-6-7-8}$ (Краскэла – Уоллиса)		0,41	0,01	0,71	0,55	0,23

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

механизмов, включая экзоцитоз гранул, TRAIL- и FasL-опосредованный апоптоз и секрецию антифибротических цитокинов (интерферон- γ , интерлейкин-10, интерлейкин-22) [21]. Таким образом, ранее описанный для Т-хелперов и Т-киллеров феномен истощения [22], наблюдающийся при хронизации вирусного гепатита С, по всей видимости, распространяется и на содержание и функцию НК-клеток, что приводит к прогрессированию фиброза печени. Одним из перспективных прикладных эффектов этого процесса является вероятность применения или активации НК-клеток в качестве новой терапевтической стратегии лечения фиброза печени [21, 23].

Отсутствие очевидных взаимосвязей между содержанием общего количества НК-клеток и их субпопуляций при повышении воспалительной активности у лиц как с 1-м, так и с 3-м генотипом ХВГС позволяет обратиться к работам, в которых было показано, что НК-клетки могут не только подавлять вирусную инфекцию, но и в некоторых случаях через продукцию воспалительных цитокинов усиливать гепатоцеллюлярное повреждение [24, 25].

Следует заметить, что хроническая активация НК-клеток необязательно означает усиление всех аспектов функции НК-клеток. Цитотоксичность НК-клеток увеличивается, но продукция интерферона- γ НК-клетками снижается при ХВГС [26]. Эта функциональная

- **Таблица 3.** Субпопуляционный состав НК-клеток в крови у больных ХВГС 1-го и 3-го генотипа в зависимости от уровня вирусной нагрузки (%), Ме (C_{25} - C_{75})
- **Table 3.** Blood NK cells subpopulation profile in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3 according to the viral load levels (%), Me (C_{25} - C_{75})

Субпопуляции НК Пациенты	Уровень вирусной нагрузки	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{bright}	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{bright}	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{dim}	НК-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ^{dim}	НК-клетки, всего
Пациенты с 1-м генотипом ХВГС (n = 74)	1. 600–30 000 (n = 9)	0,21 (0,05–0,27)	0,39 (0,05–2,76)	2,33 (0,87–2,37)	6,45 (1,67–11,17)	10,16 (4,34–14,42)
	2. 30 000–800 000 (n = 38)	0,27 (0,13–0,59)	2,16 (0,06–4,97)	1,67 (1,29–3,51)	5,18 (0,94–10,39)	10,05 (4,14–16,58)
	3. Более 800 000 (n = 27)	0,27 (0,14–0,46)	0,96 (0,10–3,21)	1,65 (0,83–2,86)	5,88 (1,37–10,85)	9,49 (4,05–14,91)
Пациенты с 3-м генотипом ХВГС (n = 69)	4. 600–30 000 (n = 7)	0,16 (0,07–0,25)	1,59 (0,09–3,65)	2,07 (0,68–2,97)	6,84 (2,7–11,54)	12,79 (5,25–18,27)
	5. 30 000–800 000 (n = 32)	0,22 (0,14–0,46)	1,57 (0,14–3,26)	1,68 (1,15–2,76)	5,49 (1,39–9,98)	10,75 (4,29–16,31)
	6. Более 800 000 (n = 31)	0,23 (0,13–0,54)	0,79 (0,17–2,84)	2,05 (1,19–2,51)	3,26 (0,59–8,57)	7,60 (3,09–4,29)
7. Здоровые лица (n = 20)		0,39 (0,22–1,35)	1,28 (0,73–2,16)	1,86 (0,77–2,15)	6,73 (4,8–15,35)	10,26 (7,27–20,46)
p_{1-3}		0,84	0,12	0,07	0,41	0,79
p_{2-3}		0,92	0,02	0,60	0,72	0,81
p_{4-6}		0,79	0,07	0,76	0,01	0,02
p_{5-6}		0,89	0,12	0,25	0,02	0,04
p_{1-7}		0,07	0,003	0,22	0,89	0,87
p_{2-7}		0,12	0,04	0,56	0,65	0,82
p_{3-7}		0,05	0,21	0,62	0,84	0,46
p_{4-7}		0,04	0,16	0,67	0,89	0,58
p_{5-7}		0,01	0,21	0,55	0,74	0,85
p_{6-7}		0,03	0,04	0,64	0,006	0,01
p_{1-2-3} (Краскэла – Уоллиса)		0,87	0,16	0,25	0,52	0,48
p_{4-5-6} (Краскэла – Уоллиса)		0,46	0,22	0,60	0,03	0,04

Примечание. Достоверность различий показателей между двумя группами рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни, достоверность различий между несколькими группами – с помощью критерия Краскэла – Уоллиса.

поляризация НК-клеток обусловлена постоянным воздействием эндогенного интерферона- α , который усиливает экспрессию преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT1) в НК-клетках и индуцирует предпочтительное фосфорилирование STAT1 по сравнению с STAT4. Фосфорилированный STAT1 (pSTAT1) затем стимулирует цитотоксичность НК-клеток, в то время как отсутствие фосфорилирования STAT4 ухудшает продукцию интерферона- γ , которая модулируется фосфорилированным STAT4 [27].

Интересным фактом является определение высокой вирусной нагрузки у больных ХВГС с 3-м генотипом со снижением общего количества НК-клеток и доли CD3⁺CD16⁺CD56^{dim}-клеток в крови. Подобного явления не отмечалось у больных с 1-м генотипом ХВГС. С нашей точки зрения, эта закономерность ассоциирована с более выраженным истощением НК-клеток у пациентов с 3-м генотипом ХВГС и объясняет ранее показанное нами существенное превалирование частоты фиброза печени F3-F4 по METAVIR у пациентов с 3-м генотипом в сравнении с 1-м генотипом ХВГС [28, 29].

ВЫВОДЫ

Мы показали, что у больных как с 1-м, так и 3-м генотипом ХВГС регистрируется значительное снижение общего содержания НК-клеток, субпопуляций CD3⁺CD16⁺CD56^{bright} и CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} в крови среди лиц с фиброзом печени F3-F4 по METAVIR в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR. Только у больных с 3-м генотипом ХВГС отмечалось снижение общего содержания НК-клеток и субпопуляции CD3⁺CD16⁺CD56^{dim} в крови у лиц с высокой вирусной нагрузкой в сравнении с пациентами с низкой вирусной нагрузкой. Эта взаимосвязь не определяется у больных с 1-м генотипом ХВГС. Полученные закономерности подчеркивают значительную роль НК-клеток в патогенезе ХВГС и верифицируют идею о применении активации НК-клеток для иммунотерапии фиброза печени у пациентов с ХВГС.



Поступила / Received 05.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2023
Принята в печать / Accepted 30.08.2023

Список литературы / References

- Njiomegnie GF, Read SA, Fewings N, George J, McKay F, Ahlenstiel G. Immunomodulation of the Natural Killer Cell Phenotype and Response during HCV Infection. *J Clin Med*. 2020;9(4):1030. <https://doi.org/10.3390/jcm9041030>.
- Herberman RB, Nunn ME, Lavrin DH. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic acid allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *Int J Cancer*. 1975;16(2):216–229. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910160204>.
- Kiessling R, Klein E, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol*. 1975;5(2):112–117. <https://doi.org/10.1002/eji.1830050208>.
- Goyos A, Fort M, Sharma A, Lebrech H. Current Concepts in Natural Killer Cell Biology and Application to Drug Safety Assessments. *Toxicol Sci*. 2019;170(1):10–19. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz098>.
- Mandal A, Viswanathan C. Natural killer cells: In health and disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015;8(2):47–55. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.11.006>.
- Howell J, Viswanathan K. The role of natural killer cells in hepatitis C infection. *Antivir Ther*. 2013;18(7):853–865. <https://doi.org/10.3851/IMP2565>.
- Björkström NK, Strunz B, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(2):112–123. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00558-5>.
- Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Lombardi A, Genco F et al. Adaptive Natural Killer Cell Functional Recovery in Hepatitis C Virus Cured Patients. *Hepatology*. 2021;73(1):79–90. <https://doi.org/10.1002/hep.31273>.
- Wei Y, Bingyu W, Lei Y, Xingxing Y. The antifibrotic role of natural killer cells in liver fibrosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2022;247(14):1235–1243. <https://doi.org/10.1177/15353702221092672>.
- Yoon JC, Yang CM, Song Y, Lee JM. Natural killer cells in hepatitis C: Current progress. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1449–1460. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1449>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8 Suppl):177–181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8048409>.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
- Кудрявцев ИВ, Субботовская АИ. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести-цветного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология*. 2015;17(1):19–26. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/viewFile/803/747>.
- Kudryavtsev IV, Subbotovskaya AI. 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>.
- Sutherland DR, 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>.
- Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001;22(11):633–640. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(01)02060-9).
- Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood*. 2008;112(3):461–469. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-077438>.
- Poli A, Michel T, Thérèse M, Andrés E, Hentges F, Zimmer J. CD56^{bright} natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. *Immunology*. 2009;126(4):458–465. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03027.x>.
- Yan Y, Zeng J, Xing L, Li C. Extra- and Intra-Cellular Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation. *Biomedicines*. 2021;9(8):1014. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9081014>.
- Zhang Y, Wu Y, Shen W, Wang B, Yuan X. Crosstalk between NK cells and hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review). *Mol Med Rep*. 2022;25(6):208. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12724>.
- Spengler U, Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clinical Science*. 2007;112(3):141–155. <https://doi.org/10.1042/CS20060171>.
- Gao B, Radaeva S, Jeong WI. Activation of natural killer cells inhibits liver fibrosis: a novel strategy to treat liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007;1(1):173–180. <https://doi.org/10.1586/17474124.1.1.173>.
- Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology*. 2013;57(4):1654–1662. <https://doi.org/10.1002/hep.26115>.
- Cheent K, Khakoo SI. Natural killer cells and hepatitis C: action and reaction. *Gut*. 2011;60(2):268–278. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.212555>.
- Ahlenstiel G, Titerence RH, Koh C, Edlich B, Feld JJ, Rotman Y et al. Natural killer cells are polarized toward cytotoxicity in chronic hepatitis C in an interferon-alfa-dependent manner. *Gastroenterology*. 2010;138(1):325–335.e1–e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.066>.
- Edlich B, Ahlenstiel G, Zabaleta Azpiroz A, Stoltzfus J, Noureddin M, Serti E et al. Early changes in interferon signaling define natural killer cell response and refractoriness to interferon-based therapy of hepatitis C patients. *Hepatology*. 2012;55(1):39–48. <https://doi.org/10.1002/hep.24628>.
- Черепнин МА, Цуканов ВВ, Савченко АА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Борисов АГ. Клинические проявления у пациентов с 1 и 3 генотипом вирусного гепатита «С» в зависимости от выраженности фиброза печени. *Доктор.Ру*. 2023;22(2):32–38. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38>.
- Cherepnin MA, Tsukanov VV, Savchenko AA, Vasyutin AV, Tonkikh JL, Borisov AG. Clinical manifestations in patients with genotypes 1 and 3 of viral hepatitis "C", depending on the severity of liver fibrosis. *Doctor.Ru*. 2023;22(2):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38>.
- Черепнин МА, Цуканов ВВ, Савченко АА, Васютин АВ, Каспаров ЭВ, Тонких ЮЛ, Борисов АГ. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов. *Медицинский совет*. 2022;7(98)–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.
- Cherepnin MA, Tsukanov VV, Savchenko AA, Vasyutin AV, Kasparov EV, Tonkikh JL, Borisov AG. Comparison of clinical and laboratory characteristics and frequency of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;7(98)–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Написание текста – А.В. Васютин, М.А. Черепнин, В.В. Цуканов

Сбор и обработка материала – М.А. Черепнин, А.А. Савченко, Э.В. Каспаров, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, Ю.Л. Тонких

Обзор литературы – А.В. Васютин, В.В. Цуканов

Перевод на английский язык – А.В. Васютин

Анализ материала – В.В. Цуканов, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Статистическая обработка – М.А. Черепнин

Редактирование – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko

Text development – Alexander V. Vasyutin, Mikhail A. Cherepnin, Vladislav V. Tsukanov

Collection and processing of material – Mikhail A. Cherepnin, Andrei A. Savchenko, Eduard V. Kasparov, Alexander G. Borisov, Vasilij D. Belenyuk, Julia L. Tonkikh

Literature review – Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov

Translation into English – Alexander V. Vasyutin

Material analysis – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh

Statistical processing – Mikhail A. Cherepnin

Editing – Vladislav V. Tsukanov, Andrei A. Savchenko

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Tsukanov

Информация об авторах:

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

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

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

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

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

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. 3г; <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. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children of 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

Mikhail A. Cherepnin, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children of 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

Andrei A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology of 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 of 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

Eduard V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Scientific Research Institute of medical problems of the North, Deputy Director for Scientific and Organizational Work of Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology of 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 of 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 of 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

<https://doi.org/10.21518/ms2023-344>

Клинический случай / Clinical case

Возможности современной фармакотерапии у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди

В.В. Скворцов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

В.В. Коломыцев, <https://orcid.org/0000-0002-3595-2023>, eRST142@yandex.ru

Л.В. Горюнова, <https://orcid.org/0009-0006-8772-9823>, Lidiagor200@mail.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Резюме

Боль в правом подреберье – одна из самых частых жалоб у пациентов с заболеваниями билиарной системы. По статистике каждый десятый человек испытывает неприятные ощущения в правых верхних отделах живота после употребления алкоголя, жирной, жареной или соленой пищи, психоэмоциональных и физических нагрузок. Наиболее частой патологией билиарной системы является дисфункция сфинктера Одди (ДСО). ДСО – клинический синдром, вызванный функциональным расстройством сфинктера Одди (СО), которое приводит к развитию абдоминального болевого синдрома, повышению активности ферментов печени и (или) поджелудочной железы, дилатации общего желчного протока и главного протока поджелудочной железы. Медикаментозная терапия ДСО заключается в назначении спазмолитиков, нитратов, желчегонных средств, антидепрессантов и др. Многие лекарственные препараты показывают низкую эффективность в отношении ДСО либо вызывают выраженные побочные эффекты. В настоящее время для лечения ДСО оптимальными характеристиками по соотношению «цена – качество» на российском фармакологическом рынке обладает отечественный препарат из группы миотропных спазмолитиков гимекромон (Холикрон). Препарат оказывает селективное спазмолитическое действие на СО и обладает желчегонным эффектом. Механизм спазмолитического действия – повышение концентрации оксида азота (II) и циклических мононуклеотидов, которое через каскад биохимических реакций приводит к снижению количества ионов кальция в клетке и снижению тонуса гладких миоцитов СО и общего желчного протока. В системный кровоток активное вещество попадает в незначительном количестве, так как концентрируется в желчи, что исключает его системное действие и обуславливает селективность эффекта на билиарную систему. По результатам клинической апробации и рассмотрения конкретного клинического случая можно сделать вывод, что применение гимекромона (Холикрон) снижает выраженность болевого синдрома и уменьшает синдром диспепсии, также зафиксирована хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата.

Ключевые слова: дисфункция сфинктера Одди, гимекромон, постхолецистэктомический синдром, селективные спазмолитики, билиарная система, холецистэктомия

Для цитирования: Скворцов ВВ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ. Возможности современной фармакотерапии у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2023;17(18):52–58. <https://doi.org/10.21518/ms2023-344>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of modern pharmacotherapy in patients with dysfunction of the sphincter of Oddi

Vsevolod V. Skvortsov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Victor V. Kolomytsev, <https://orcid.org/0000-0002-3595-2023>, eRST142@yandex.ru

Lidia V. Goryunova, <https://orcid.org/0009-0006-8772-9823>, Lidiagor200@mail.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Pain in the right hypochondrium is one of the most frequent complaints in patients with diseases of the biliary system. According to statistics, every tenth person experiences unpleasant sensations in the upper right abdomen after drinking alcohol, fatty, fried or salty food, as well as after psychoemotional and physical exertion. The most common of the pathologies of the biliary system is the sphincter of Oddi dysfunction (SOD). SOD is a clinical syndrome caused by a functional disorder of sphincter of Oddi (SO), which leads to the development of abdominal pain syndrome, increased activity of liver and / or pancreatic enzymes, dilatation of the common bile duct and the main pancreatic duct. One of the methods of treatment of SOD is drug therapy, accompanied by the following groups of drugs: antispasmodics, nitrates, cholagogues, antidepressants, etc. At the same time, many medications show low efficacy against SOD, or cause pronounced side effects. At present, for the treatment of sphincter of Oddi dysfunction, the domestic drug from the group of myotropic antispasmodics, himecromon, Holicron, has the optimal characteristics in terms of price-quality ratio in the Russian pharmacological market. The drug has a selective antispasmodic effect on SO, and also has a cholagogic effect. Mechanism of antispasmodic action is an increase in the concentration of nitric oxide (II) and cyclic mononucleotides, which through a cascade of biochemical reactions leads to a decrease in the number of calcium ions in the cell and a decrease in the tone of smooth myocytes of SO and gallbladder.

The drug is absorbed into the blood in a small amount, which excludes its systemic effect and determines the selectivity of the effect on the biliary system. According to the results of clinical testing and consideration of a specific clinical case, it can be concluded that the use of himecromone (Holicron) reduces the severity of pain syndrome and reduces dyspepsia syndrome, good tolerability and absence of side effects that would require withdrawal of the drug are also recorded.

Keywords: Oddi sphincter dysfunction, himecromon, post-cholecystectomy syndrome, selective antispasmodics, biliary system, cholecystectomy

For citation: Skvortsov VV, Kolomytsev VV, Goryunova LV. Possibilities of modern pharmacotherapy in patients with dysfunction of the sphincter of Oddi. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-344>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний пищеварительной системы значительную часть составляют патологии со стороны билиарной системы, что объясняется особенностями современного образа жизни: гиподинамия, избыток углеводов и жиров, дефицит клетчатки в продуктах пищевого рациона, различные психогенные факторы, перенесенные инфекционные заболевания и т. д., что приводит к нарушению моторики желчевыводящих путей и тонуса сфинктерного аппарата.

В 1887 г. итальянский анатом Руджеро Одди описал гладкомышечную структуру на внутренней поверхности нисходящей части двенадцатиперстной кишки в фатеровом сосочке и ее физиологические свойства, позже найденная еще в середине XVII в. английским анатомом Фрэнсисом Глиссоном структура была названа сфинктером Одди (СО). СО – это гладкая мышца, формирующая клапан, регулирующий поступление желчи и панкреатического секрета в кишку [1].

В 1941 г. Уильямсон написал письмо в *British Medical Journal*, в котором им было замечено, что морфин, введенный некоторым людям после холецистэктомии (ХЭ), не только не купирует болевой приступ, но и увеличивает его [2]. Это письмо было ответом на публикацию Смита, в которой было отмечено, что препараты, такие как морфин, кодеин и гидроморфон, вопреки предполагаемому снижению тонуса СО вызывали его повышение [3]. Данные замечания легли в основу выделения функциональных расстройств билиарного тракта, возникающих после ХЭ, в отдельный клинический синдром – дисфункцию (синонимы – дискинезия, функциональное расстройство) СО (ДСО).

ДСО – это клинический синдром, вызванный функциональным расстройством или анатомической аномалией СО, которые приводят к развитию абдоминального болевых синдромов, повышению активности ферментов печени и (или) поджелудочной железы, дилатации общего желчного протока (ОЖП) и главного протока поджелудочной железы (ГПП) [4]. Среди функциональных билиарных расстройств на ДСО приходится до 70% случаев, что связывают с большим числом проводимых ХЭ – 2,5 млн в год во всем мире. Распространенность ДСО среди взрослого населения, согласно литературным данным, составляет до 15% [5]. ДСО регистрируется преимущественно у женщин среднего возраста (более 75%), что связывают с влиянием на СО эстрогенов. В большинстве

случаев таким пациентам устанавливается диагноз, кодируемый по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как K91.5 – постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), с уточнением, что в основе лежит ДСО. Интервал между ХЭ и появлением болевого синдрома весьма variabelен: от нескольких месяцев до нескольких лет, иногда даже более 20 лет. Также вариантом течения может быть идиопатический рецидивирующий панкреатит [6–8].

КЛАССИФИКАЦИЯ И КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

Патология билиарной системы по анатомическому принципу подразделяется на дисфункцию желчного пузыря (ЖП) и СО. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей, врач вправе установить диагноз ДСО пациентам, перенесшим ХЭ, вопрос о развитии дисфункции при наличии ЖП недостаточно изучен и остается предметом дискуссий [6].

По литературным данным, болевой синдром у пациентов, перенесших ХЭ, обуславливается несколькими факторами:

- диагностическая ошибка на дооперационном этапе и, как следствие, отсутствие эффекта от проведенной операции;
- ошибка на этапе оперативного вмешательства и развитие осложнений;
- функциональные нарушения, развивающиеся после удаления ЖП;
- рецидив и прогрессирование патологии, существовавшей до оперативного вмешательства, например панкреатита¹.

В 2016 г. был опубликован Римский консенсус IV пересмотра, где предложена классификация и критерии диагноза, основанные на результатах многоцентрового исследования EPISOD (Evaluating Predictors and Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction) [9–11] и других, где в рубрику E – «Расстройства ЖП и СО» – были включены следующие разделы:

- E1 – билиарная боль;
- E1a – функциональное расстройство ЖП;
- E1b – функциональное расстройство СО билиарного типа;
- E2 – функциональное расстройство СО панкреатического типа [6, 11, 12].

¹ ICD-10 Version 2019. Other diseases of the digestive system (K90–K93). Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/K90-K93>.

Согласно данной классификации, при отсутствии конкретных клинических и лабораторных данных допускается постановка диагноза «билиарная боль», но необходимо более корректно дифференцировать функциональные нарушения на несколько типов (табл. 1) [6, 11, 12].

Под ДСО по билиарному типу (ДСОб) понимается состояние пациента, соответствующее Римским критериям IV пересмотра, которое регистрируется у лиц, перенесших ХЭ, в случае отсутствия внутрипротоковых конкрементов и исключения другой патологии (табл. 2), в то время как

повышение давления в панкреатическом сфинктере – ДСО панкреатического типа (ДСОп) – регистрируется в 50–87% случаев при наличии в анамнезе диагноза «хронический панкреатит» вне зависимости от его этиологии (табл. 3). Также выделяется билиарно-панкреатический тип, для которого характерны боли опоясывающего характера и сочетание лабораторных и инструментальных признаков, характерных как для ДСОб, так и для ДСОп² [6–16].

² ICD-10 Version 2019. Other diseases of the digestive system (K90–K93). Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/K90-K93>.

- **Таблица 1.** Критерии постановки диагноза «билиарная боль» согласно Римским критериям IV пересмотра
- **Table 1.** Rome IV diagnostic criteria for biliary pain

Тип критериев	Описание критериев
Клинические	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стойкие боли в эпигастральной области и (или) правом подреберье длительностью более 30 мин (O). 2. Регистрируется не ежедневно (O). 3. Ограничивает повседневную активность и (или) требует специализированной помощи (O). 4. Незначительно (менее 20%) связывается с моторикой желудочно-кишечного тракта (O). 5. Незначительно (менее 20%) снижается интенсивность при изменении положения тела и приеме антацидов (O). 6. Сопровождается тошнотой и (или) рвотой, не приносящей облегчения (B). 7. Иррадиация боли в нижнюю часть грудного отдела позвоночника и (или) в правую подлопаточную область, шею (B). 8. Возникновение болевого приступа во сне (B)
Лабораторные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нормальные значения уровня билирубина, АЛТ, АСТ в крови (B). 2. Нормальные значения уровня амилазы и липазы в крови (B)
Инструментальные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фракция выброса ЖП менее 40% при скинтиграфии (B). 2. Отсутствие органических изменений ЖП, конкрементов или сладжа по результатам УЗИ (B)

Примечание. В – вспомогательный критерий; O – основной критерий; ЖП – желчный пузырь; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

- **Таблица 2.** Критерии постановки диагноза «дисфункция сфинктера Одди билиарного типа» согласно Римским критериям IV пересмотра
- **Table 2.** Rome IV diagnostic criteria for functional biliary sphincter of Oddi disorder

Тип критериев	Описание критериев
Клинические	<ol style="list-style-type: none"> 1. Эпизоды стойкого выраженного болевого синдрома с локализацией в эпигастральной области и (или) правом подреберье (O). 2. Иррадиация боли в нижнюю часть грудного отдела позвоночника, правую лопатку (O)
Лабораторные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Двукратное повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ в крови при двукратных исследованиях (O). 2. Нормальные значения амилазы и липазы в крови (B)
Инструментальные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отсутствие конкрементов в желчных протоках и их органических изменений (O). 2. Расширение ОЖП менее 12 мм (B). 3. Отсутствие расширения ГПП (B)

Примечание. В – вспомогательный критерий; O – основной критерий; ОЖП – общий желчный проток; ГПП – главный проток поджелудочной железы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

- **Таблица 3.** Критерии постановки диагноза «дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа» согласно Римским критериям IV пересмотра
- **Table 3.** Rome IV diagnostic criteria for functional pancreatic sphincter of Oddi disorder

Тип критериев	Описание критериев
Клинические	<ol style="list-style-type: none"> 1. Эпизоды стойкого выраженного болевого синдрома с локализацией в левом подреберье (O). 2. Иррадиация боли в нижнюю часть грудного отдела позвоночника (O). 3. Снижается интенсивность при изменении положения тела: наклон вперед (B). 4. Исключение другой этиологии панкреатита (O)
Лабораторные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Повышение уровня панкреатической амилазы и липазы в крови более 3 раз от нормы при двукратном исследовании (O). 2. Нормальные значения уровня билирубина, АЛТ, АСТ в крови (B)
Инструментальные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Расширение ОЖП менее 12 мм (B). 2. Расширение ГПП более 3,5 мм в головке (B). 3. Признаки острого панкреатита по данным УЗИ (O). 4. Отрицательные результаты по данным эндоскопического УЗИ (O). 5. Нормальные показатели фракции выброса ЖП (B)

Примечание. В – вспомогательный критерий; O – основной критерий; ОЖП – общий желчный проток; ГПП – главный проток поджелудочной железы; ЖП – желчный пузырь; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ СФИНКТЕРА ОДДИ

К методам лечения ДСО относятся диетотерапия, медикаментозное и хирургическое лечение. К последней группе относятся ХЭ, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, баллонное расширение и стентирование СО, а также трансдуоденальная сфинктеропластика, их проводят в случаях отсутствия эффекта от консервативной терапии [11, 12, 14, 17].

Диетотерапия проводится в соответствии со столом №5 по М.И. Певзнеру, целью которой является термическое, химическое и механическое щажение печени и билиарной системы, нормализация их функции и улучшение желчеотделения: дробное питание 5–6 раз в день с ограничением употребления жиров до 60–70 г/сут, затем через 2–3 дня постепенно расширяется рацион под контролем состояния пациента [6].

Медикаментозное лечение проводится при помощи следующих групп препаратов: спазмолитики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, желчегонные средства, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты, но многие лекарственные препараты показывают низкую эффективность в отношении ДСО либо вызывают выраженные побочные эффекты, что ограничивает их применение [5, 6, 18]. М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид и т. п.) имеют выраженное системное действие и действуют короткий промежуток времени; нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат и т. п.) эффективны для купирования болевого приступа, но при длительном приеме способны формировать толерантность и оказывать кардиоваскулярные эффекты, так же как и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и т. п.). Ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (дротаверин) при длительном применении способны подавлять моторику желудочно-кишечного тракта, секрецию пищеварительных желез и т. д. [19].

В настоящее время перспективным средством для лечения ДСО, относящимся к группе миотропных спазмолитиков, является гимекромон (Холикрон, ООО «Озон») – пролекарство, химическое наименование – 7-гидрокси-4-метилкумарин. Он является синтетическим аналогом умбеллиферона, который содержится в плодах фенхеля и аниса³ [20].

³ National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5280567, Hymecromone. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hymecromone>.

- **Таблица 4.** Зоны распространения спазмолитического эффекта и выбор препарата
- **Table 4.** Areas of antispasmodic effect and selection of the right drug

Зоны действия	Дротаверин	Папаверин	Гиосцина бутилбромид	Мебеверин	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	++	-	-	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	-	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	+/-	-	-	-
Матка	++	+	-	-	-	-
Сосуды	+	++	-	-	-	-

ФАРМАКОДИНАМИКА ГИМЕКРОМОНА

Препарат оказывает селективное спазмолитическое действие на СО, а также обладает желчегонным эффектом посредством увеличения объема секретируемой желчи и скорости ее выведения. Холеретический эффект обусловлен повышением осмотического градиента между кровью и желчью, что способствует увеличению транспорта воды и электролитов в желчные капилляры. Помимо этого, гимекромон является агонистом рецепторов холецистокинина, т. е., связываясь с ними, вызывает дилатацию ОЖП и снижает давление внутри желчных протоков, тем самым снижает базальное давление и увеличивает период открытия СО, что способствует восстановлению тока желчи по желчевыводящим путям [21, 22]. Предположительный механизм спазмолитического действия – повышение концентрации оксида азота (II) и циклических мононуклеотидов, что запускает каскад биохимических реакций, который приводит к снижению количества ионов кальция в клетке и, как следствие, снижению тонуса гладких миоцитов СО и ОЖП, не оказывая влияния на желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, матку и сосуды [6, 19, 23]. Данный факт подтверждается в работе О.Н. Минушкина (табл. 4) [16].

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГИМЕКРОМОНА

Всасывание гимекромона происходит в тонком кишечнике, в сыворотке крови препарат достигает максимальной концентрации через 2–3 ч, где он связывается с плазменными белками и транспортируется с током крови по воротной вене в печень. Затем происходит захват гепатоцитами, конъюгация с глюкуроновой кислотой и образование активных метаболитов: глюкуронида (до 90%), 4-метилумбеллиферона глюкуронида и 4-метилумбеллиферона сульфата. Конечными метаболитами гимекромона являются 4-метилумбеллиферона глюкуронид и 4-метилумбеллиферона сульфата, которые элиминируются из организма с желчью и мочой. В неизменном виде в моче регистрируется менее 1% от введенной дозы, следовательно, в кровь попадает незначительное количество препарата, что исключает его системное действие и обуславливает селективность эффекта на билиарную систему. Период полувыведения препарата – примерно 1 ч [6, 19, 23].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГИМЕКРОМОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСФУНКЦИИ СФИНКТЕРА ОДДИ

Препарат прошел достаточную клиническую апробацию в России. Так, А.В. Охлобыстин и др. опубликовали в 2021 г. работу по оценке эффективности применения гимекромона у пациентов с ПХЭС. В исследовании участвовали 26 чел. в возрасте от 25 до 74 лет, перенесшие ХЭ за 1–10 лет до исследования. У всех пациентов, согласно Римским критериям, был установлен диагноз E1b – «функциональное расстройство СО билиарного типа». Были сформированы 2 группы по 13 чел. в каждой, получавшие монотерапию гимекромона в течение 3 нед.: первая получала полную дозировку препарата (400 мг 3 раза в день), вторая – только половину дозы (200 мг 3 раза в день). После проведенной терапии степень улучшения состояния регистрировалась у первой группы в большей мере, чем у второй. Абдоминальный болевой синдром был купирован у 85% пациентов, также отмечалась эффективность против вздутия и диареи [24].

Подобные результаты были получены в Московском клиническом научном центре имени А.С. Логинова в 2020–2021 гг., где было проведено неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование, в котором участвовали 36 пациентов в возрасте от 39 до 77 лет, перенесшие ХЭ. Было сформировано 2 группы по 18 чел., получавшие гимекромон по 600 и 1200 мг/сут. В первой группе до начала терапии болевой синдром регистрировался у 94,4% (17 чел.), во второй – у 94,1% (16 чел.). После приема гимекромона в обеих группах наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома с преобладанием во второй группе. Также в ней замечено уменьшение синдрома диспепсии, в то время как в первой группе не было зафиксировано существенных изменений⁴. В ходе приведенных исследований была подтверждена эффективность гимекромона в отношении ДСОб, а также зафиксирована хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата.

Далее приводим собственный опыт применения гимекромона.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 43 года, обратилась на амбулаторный прием. Жалобы: эпизоды стойко выраженного болевого синдрома спастического характера с локализацией в эпигастральной области и правом подреберье; иррадиация боли в нижнюю часть грудного отдела позвоночника; горечь во рту, тошнота, склонность к запорам.

Анамнез: в 2021 г. проведена ХЭ по поводу желчнокаменной болезни. Настоящее ухудшение состояния отмечает в течение 1 года, участились периоды появления болевого синдрома и синдрома диспепсии. Пациентка принимает гормональные контрацептивы в течение 10 лет; отмечает частые стрессовые ситуации; ведет

малоактивный образ жизни; питание нерегулярное и несбалансированное.

Обратилась за помощью, так как увеличилась частота и выраженность абдоминального болевого синдрома и синдрома диспепсии. Обследована амбулаторно. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) печени ЖП удален, внутривисцеральных конкрементов и других органических изменений желчных ходов не обнаружено, ОЖП расширен до 13 мм, ГПП в пределах нормы. По результатам биохимического исследования крови билирубин общий – 28,3 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 68 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 62 ЕД/л, панкреатическая амилаза и липаза – в пределах нормы.

Наследственность не отягощена.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, гиперстенический тип телосложения, рост – 163 см, масса тела – 104 кг, ИМТ – 39,14 кг/м² (ожирение 2-й степени). Патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем не обнаружено, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 88 в минуту, частота дыхательных движений – 17 в минуту. Язык обложен желтым налетом, живот мягкий, слегка болезненный при пальпации в эпигастральной области и правом подреберье, положительные симптомы Кера и Василенко. Печень – 13–11–10 по Курлову, селезенка перкуторно – 9 × 7 см, не пальпируется. Стул нерегулярный, склонность к запорам.

Учитывая анамнез пациента (ХЭ), клиническую картину, результаты УЗИ и биохимического анализа крови, мы можем установить наличие ПХЭС, код K91.5 по МКБ-10, или E1b – функциональное расстройство СО билиарного типа согласно Римским критериям IV пересмотра.

После первого посещения врача-терапевта были даны следующие рекомендации: увеличить двигательную активность, соблюдать диету №5 по Певзнеру, назначена медикаментозная терапия: мебеверин 200 мг 2 раза в день, курс 30 дней; метамизол натрия 250 мг 2 раза в день, курс 30 дней. В течение периода лечения болевой синдром и синдром диспепсии купировались не в полном объеме. После повторного обращения к врачу-терапевту был назначен гимекромон (Холикрон, производство ООО «Озон») 400 мг 3 раза в день, курс 30 дней. По истечении 1 мес. терапии купирован абдоминальный болевой синдром, явления диспепсии и запоры. Отмечена стабильная положительная динамика печеночного профиля – АЛТ, АСТ, билирубина.

Данный клинический пример позволяет проиллюстрировать эффективность медикаментозной терапии с применением спазмолитика миотропного действия Холикрона, производимого российской компанией ООО «Озон».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения ДСО оптимальными характеристиками по соотношению «цена – качество» на российском фармакологическом рынке обладает отечественный препарат из группы миотропных спазмолитиков

⁴ ICD-10 Version 2019. Other diseases of the digestive system (K90–K93). Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#K90-K93>.

гимекромон, производимый компанией ООО «Озон», – Холикрон. Применение гимекромона является эффективным и безопасным методом лечения ДСОБ, характеризуется рядом положительных эффектов, таких как снижение выраженности болевого синдрома и уменьшение синдрома диспепсии. Препарат оказывает селективное спазмолитическое действие на СО, а также обладает желчегонным эффектом путем увеличения объема секретируемой желчи

и скорости ее выведения. Гимекромон попадает в кровь в незначительном количестве, что обуславливает селективность его эффекта на билиарную систему и исключает системное действие, а следовательно, побочные эффекты, которые потребовали бы отмены препарата, отсутствуют. 

Поступила / Received 22.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023

Принята в печать / Accepted 25.09.2023

Список литературы / References

- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117–4129. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.04.016>.
- Williamson JB. Effect of Morphine after Cholecystectomy. *Br Med J*. 1941;1:215. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4179.215-a>.
- Smyth MJ. Exploration of the Common Bile Duct for Stone. Drainage with T-Tube and Cholangiography. *Br Med J*. 1941;1:111–126.4. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4177.111>.
- Kegnæs M, Novovic S, Shabanzadeh DM. Dysfunction of Biliary Sphincter of Oddi – Clinical, Diagnostic and Treatment Challenges. *J Clin Med*. 2023;12(14):4802. <https://doi.org/10.3390/jcm12144802>.
- Буверов АО. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде. *Медицинский совет*. 2020;(15):90–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-90-95>.
Bueverov AO. Sphincter of Oddi dysfunction in the post-cholecystectomy period. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(15):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-90-95>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шульпекова ЮО, Баранская ЕК, Охлобыстин АВ, Трухманов АС и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):63–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80>.
Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpeкова YuO, Baranskaya EK, Okhlobystin AV, Trukhmanov AS et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):63–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80>.
- Boivineau G, Gonzalez JM, Gasmi M, Vitton V, Barthet M. Sphincter of Oddi dysfunction. *J Visc Surg*. 2022;159(15):S16–S21. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2022.01.008>.
- Бордин ДС, Дубцова ЕА, Селезнева ЕЯ, Куколева ЕО, Лашко МЛ, Чеботарева МВ, Никольская КА. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):34–38. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38>.
Bordin DS, Dubtsova EA, Selezneva EYa, Kukoleva EO, Lashko ML, Chebotareva MV, Nikolskaya KA. Efficacy and safety of himecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(39):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38>.
- Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL, Dudekula A, Olyae M, Yadav D. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci*. 2014;59(12):2850–2863. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3342-9>.
- Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(20):2101–2109. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5220>.
- Drossman DA, Hasler WL. 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>.
- Полунина ТЕ. Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV. *Терапия*. 2017;(6):100–112. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35489>.
Polunina TE. Biliary dysfunction. Rome consensus IV. *Therapy*. 2017;(6):100–112. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35489>.
- Андреев ДН, Заборовский АВ, Трухманов АС, Маев ИВ, Ивашкин ВТ. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11>.
Andreyev DN, Zaborovskiy AV, Trukhmanov AS, Mayev IV, Ivashkin VT. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11>.
- Цуканов ВВ, Тонких ЮЛ, Васютин АВ. Рекомендации по ведению больных с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2017;(11):100–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-100-103>.
Tsukanov VV, Tonkikh YuL, Vasyutin AV. Recommendations for the management of patients with functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(11):100–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-100-103>.
- Мехтиев СН, Мехтиева ОА, Куликова ЮР. Функциональные расстройства сфинктера Одди в практике терапевта. *Лечащий врач*. 2017;(9):77–85. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812>.
Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Kulikova YuR. Oddi's sphincter functional disorders in therapeutic practice. *Lechaschi Vrach*. 2017;(9):77–85. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812>.
- Минушкин ОН. Постхолецистэктомный синдром, динамика представлений, диагностика, лечение. *Медицинский совет*. 2021;(15):97–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-97-103>.
Minushkin ON. Postcholecystectomy syndrome, dynamics of ideas, diagnostics, treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(15):97–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-97-103>.
- Afghani E, Lo SK, Covington PS, Cash BD, Pandol SJ. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Front Nutr*. 2017;4:1. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00001>.
- Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(8):713–722. <https://doi.org/10.1586/17474124.2013.849197>.
- Охлобыстин АВ, Уфимцева АК. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(5):66–74. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-5-66-74>.
Okhlobystin AV, Ufimtseva AK. Himecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(5):66–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-5-66-74>.
- Барышникова НВ, Соусова ЯВ. Эффективность монотерапии Гимекрономом-СЗ в лечении пациентов с различной патологией билиарного тракта. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-14-20>.
Baryshnikova NV, Sousova YaV. Effectiveness of himecromone monotherapy in treatment of patients with various pathologies of biliary tract. *Medical Alphabet*. 2021;(40):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-14-20>.
- Казюлин АН. Билиарная боль: особенности, причины, возможности медикаментозной коррекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(9):75–85. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/umgwer>.
Kazyulin AN. Biliary pain: characteristics, causes, medical treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(9):75–85. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/umgwer>.
- Казюлин АН. Маски билиарной дисфункции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(2):71–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/thkcnx>.
Kazyulin AN. Mases of functional disorders of the biliary tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(2):71–81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/thkcnx>.
- Селиванова ГБ, Потешкина НГ. Современные принципы терапии дисфункциональных расстройств билиарного тракта. *Лечебное дело*. 2015;(1):55–60. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_55.pdf.
Selivanova GB, Poteshkina NG. Modern Approaches to the Treatment of Biliary Tract Disorders. *Lechebnoe Delo*. 2015;(1):55–60. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_55.pdf.
- Охлобыстин АВ, Уфимцева АК, Татаркина МА, Охлобыстина ОЗ, Ивашкин ВТ. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>.
Okhlobystin AV, Ufimtseva AK, Tatarkina MA, Okhlobystina OZ, Ivashkin VT. Efficacy of Himecromone in Post-Cholecystectomy Patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Скворцов**

Концепция и дизайн исследования – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**

Написание текста – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**

Сбор и обработка материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**

Обзор литературы – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**

Перевод на английский язык – **Л.В. Горюнова**

Анализ материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**

Статистическая обработка – **Л.В. Горюнова**

Редактирование – **В.В. Скворцов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Скворцов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**

Study concept and design – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev**

Text development – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**

Collection and processing of material – **Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**

Literature review – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev**

Translation into English – **Lidia V. Goryunova**

Material analysis – **Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**

Statistical processing – **Lidia V. Goryunova**

Editing – **Vsevolod V. Skvortsov**

Approval of the final version of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**

Информация об авторах:

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

Коломыцев Виктор Викторович, студент, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; eRST142@yandex.ru

Горюнова Лидия Владимировна, студент, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; Lidiagor200@mail.ru

Information about the authors:

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

Victor V. Kolomytsev, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; eRST142@yandex.ru

Lidia V. Goryunova, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; Lidiagor200@mail.ru

Сравнительная характеристика триглицеридглюкозного индекса и гомеостатического индекса инсулинорезистентности при разных формах неалкогольной жировой болезни печени

А.А. Шиповская¹, <https://orcid.org/0000-0003-3830-6446>, Nostrick@inbox.ru

И.В. Курбатова², <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>, irina7m@yandex.ru

Н.А. Ларина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0255-4053>, nalarina@inbox.ru

О.П. Дуданова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>, odudanova@gmail.com

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

² Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Резюме

Введение. Инсулинорезистентность (ИР) является ключевым механизмом развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Для выявления ИР предложены различные индексы, однако их сравнительная диагностическая значимость освещена недостаточно.

Цель. Провести сравнительную оценку диагностической роли триглицеридглюкозного индекса (ТГИ) и НОМА-IR при разных формах НАЖБП – стеатозе печени (СП) и стеатогепатите (СГ).

Материалы и методы. Обследовано 194 пациента с НАЖБП: 56 (28,9%) СП и 138 (71,1%) СГ. Определялись ТГИ, НОМА-IR, фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), индекс фиброза – NAFLD fibrosis index (NFS), традиционные печеночные тесты.

Результаты. ТГИ был повышен у 43 (76,8%) пациентов с СП, и средний уровень его составил $9,0 \pm 0,4$, он позитивно коррелировал с показателями ожирения, дислипидемии, НОМА-IR, гепатоцеллюлярного повреждения и негативно с уровнем альбумина. НОМА-IR был повышен у 33 (58,9%) пациентов с СП, уровень его составил $3,58 \pm 1,7$, он позитивно коррелировал с ИМТ, ТГИ и СОЭ. При СГ уровень ТГИ был повышен у 125 (90,6%) пациентов, его уровень составил $9,2 \pm 0,6$, он позитивно коррелировал с окружностью талии, показателями дислипидемии, АЛТ и обратно с уровнем альбумина. НОМА-IR при СГ увеличивался у 111 (80,4%) пациентов, уровень его был $4,78 \pm 1,8$, он позитивно коррелировал с показателями абдоминального ожирения, АЛТ, СОЭ, ФЦК-18 и NFS.

Выводы. Увеличение ТГИ выявлялось при НАЖБП чаще – у 86,6% пациентов, чем увеличение НОМА-IR – у 74,2% ($p > 0,05$). Оба индекса чаще повышались при СГ. ТГИ косвенно отражал степень нарушения белкового обмена и уровень некроза печеночных клеток, а НОМА-IR – уровень апоптоза гепатоцитов, воспаления и фиброза печени при СГ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, триглицерид-глюкозный индекс, НОМА-IR

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке Министерств науки и высшего образования Российской Федерации по темам № FMEN-2022-0009 (№ г.р. 122031100064-4) и №0218-2019-0077.

Для цитирования: Шиповская АА, Курбатова ИВ, Ларина НА, Дуданова ОП. Сравнительная характеристика триглицеридглюкозного индекса и гомеостатического индекса инсулинорезистентности при разных формах неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет.* 2023;17(18):59–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-378>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of the triglyceride-glucose index and the homeostatic index of insulin resistance in various forms of non-alcoholic fatty liver disease

Anastasia A. Shipovskaya¹, <https://orcid.org/0000-0003-3830-6446>, Nostrick@inbox.ru

Irina V. Kurbatova², <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>, irina7m@yandex.ru

Nadezhda A. Larina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0255-4053>, nalarina@inbox.ru

Olga P. Dudanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>, odudanova@gmail.com

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

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

Abstract

Introduction. Insulin resistance (IR) is a key mechanism in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). To identify IR, various indices have been proposed, but their comparative diagnostic significance is not sufficiently covered.

Aim. To conduct a comparative analysis of the diagnostic role of the triglyceride-glucose index (TyG Index or TGI) and HOMA-IR in different forms of NAFLD – hepatic steatosis (SP) and steatohepatitis (SH).

Materials and methods. 194 patients with NAFLD were examined: 56 (28.9%) LS and 138 (71.1%) SH. TGI, HOMA-IR, fragments of cytokeratin-18 (FCK-18), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), fibrosis index – NAFLD fibrosis index (NFS), traditional liver tests were determined.

Results. TGI was increased in 43 (76.8%) patients with LS and its average level was 9.0 ± 0.4 , it positively correlated with obesity, dyslipidemia, HOMA-IR, hepatocellular damage and negatively with albumin levels. HOMA-IR was elevated in 33 (58.9%) patients with SH, its level was 3.58 ± 1.7 , it positively correlated with BMI, TGI and ESR. In SH, the level of TGI was increased in 125 (90.6%) patients, its level was 9.2 ± 0.6 , it positively correlated with waist circumference, dyslipidemia, ALT, and negatively with albumin levels. HOMA-IR in SH increased in 111 (80.4%) patients, its level was 4.78 ± 1.8 , it positively correlated with indicators of abdominal obesity, ALT, ESR, FCK-18 and NFS.

Conclusion. An increase in TGI was detected in NAFLD more often – in 86.6% of patients than an increase in HOMA-IR – in 74.2% ($p > 0.05$). Both indices increased more often in SH than in LS. TGI indirectly reflected the degree of protein metabolism disturbance and the level of hepatic cell necrosis, while HOMA-IR reflected the level of hepatocyte apoptosis, inflammation, and liver fibrosis in SH.

Keywords: nonalcoholic liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, insulin resistance, triglyceride glucose index, HOMA-IR

Acknowledgements: this work was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on the topics No. FMEN-2022-0009 (st. reg. number: 122031100064-4) and No. 0218-2019-0077.

For citation: Shipovskaya AA, Kurbatova IV, Larina NA, Dudanova OP. Comparative characteristics of the triglyceride-glucose index and the homeostatic index of insulin resistance in various forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-378>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР) является одним из ведущих патогенетических механизмов развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Причиной ее является нарушение нормальной функции инсулиновых рецепторов и последующих внутриклеточных процессов утилизации глюкозы под влиянием продуктов обмена свободных жирных кислот, в избытке поступающих в гепатоциты из висцеральной жировой ткани [1–3]. Выявление ИР является важной составляющей диагностического алгоритма при НАЖБП, но нередко она распознается поздно, когда уже регистрируется натошаковая гипергликемия и имеются негативные последствия влияния глюкозотоксичности на печень, нервную систему, почки и другие органы. Существуют различные методы выявления ИР, но не всегда они легко выполнимы и доступны в широкой клинической практике. Например, оральный глюкозотолерантный тест является достаточно трудоемким для применения в амбулаторных условиях. Известный гомеостатический индекс HOMA-IR требует определения инсулина, который не входит в обязательные исследования в обычных лабораториях лечебных учреждений. Еще более сложным для выполнения является клэмп-тест гиперинсулинемии-эугликемии. Данный тест является «золотым стандартом» экспериментального доказательства наличия ИР, однако не может быть использован в практическом здравоохранении. Общедоступной альтернативой данных методов является триглицеридглюкозный индекс (ТГИ), который включает два рутинных показателя – триглицериды

и глюкозу. Впервые он был предложен мексиканскими учеными, которые показали, что ТГИ тесно коррелирует с клэмп-тестом гиперинсулинемии-эугликемии, так же как и HOMA-IR [4–6].

Диагностическая роль ТГИ отражена в работах азиатских и европейских исследователей у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). В большинстве работ ТГИ использовался для распознавания ИР у взрослых, подростков и детей с избыточным весом и ожирением в качестве предиктора развития СД2, а также для гликемического контроля у больных СД2 вместо гликированного гемоглобина [7, 8]. Данные о значимости ТГИ в диагностике метаболического синдрома и прогнозе развития СД2 противоречивы. Так, некоторые авторы нашли более высокую чувствительность ТГИ по сравнению с HOMA-IR [9, 10], тогда как иранские исследователи отмечают, что ТГИ не превышает HOMA-IR при прогнозировании СД2 [11]. Имеются единичные работы о связи ТГИ с гиперурикемией, с развитием атеросклероза сонных артерий, с нарушением углеводного обмена у женщин в постменопаузе [12, 13]. В систематическом обзоре, посвященном ТГИ, делается вывод о среднем и низком уровне доказательности роли ТГИ в качестве суррогатного маркера ИР и необходимости дальнейшей валидации данного индекса [14]. До настоящего времени нет единого пограничного значения для ТГИ. Так, S.H. Lee et al. при оценке риска развития СД2 сообщают, что при уровне ТГИ 8,9 и более риск развития СД2 высокий [9]. A. Kitae et al. для этих же целей используют значение ТГИ, равное 8,48 для мужчин и 7,97 для женщин [15]. Sh. Huanan et al.

рекомендуют пороговое значение ТГИ, равное 8,63 [16]. Меньшее внимание уделено роли ТГИ в диагностике ИР при НАЖБП. Подтверждается роль ТГИ в качестве предиктора развития НАЖБП у японского и китайского населения [9, 10]. В то же время имеются работы, которые не столь оптимистично оценивают ТГИ. Французские авторы сообщают, что оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) и индексы, включающие инсулин, для оценки ИР оказались более точными у женщин в постменопаузе без СД, чем ТГИ [17]. Мало отечественных работ по применению ТГИ для диагностики ИР при НАЖБП. Мы не нашли в доступной отечественной литературе информации о роли ТГИ в распознавании ИР при разных формах НАЖБП – стеатозе печени (СП) и стеатогепатите (СГ). Все это свидетельствует об актуальности и целесообразности дальнейшего накопления информации и расширения углубления понимания диагностической роли ТГИ в распознавании ИР при НАЖБП.

Целью исследования явилась сравнительная характеристика диагностической значимости ТГИ и НОМА-IR в оценке ИР у больных разными формами НАЖБП – СП и СГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе терапевтического отделения ЧУЗ КБ «РЖД-медицина» на ст. Петрозаводск в период с 2018 по 2021 г. В исследование вошли пациенты с абдоминальным ожирением (АО), окружностью талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, ИМТ более 25 кг/м^2 , с лабораторными признаками дислипидемии в виде гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, высокого уровня ЛПНП и/или низкого уровня ЛПВП, с сонографическими признаками стеатоза печени в виде усиления ее экзогенной структуры, превышающей экзогенность почки, ухудшения визуализации внутрипеченочных сосудов и затухания ультразвука по глубине. Диагноз стеатогепатита устанавливался на основании комплекса клинических и гистологических данных: увеличения уровня аланинаминотрансферазы, маркера апоптоза гепатоцитов – фрагментов цитокератина-18, наличия баллонной дистрофии гепатоцитов, воспалительной инфильтрации в портальных трактах и внутри дольки с индексом гистологической активности > 4 баллов. При отсутствии данных маркеров диагностировали стеатоз печени. Исключались из исследования больные с алкогольным, аутоиммунным, лекарственным гепатитом, циррозом печени, болезнями накопления и пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью (класс III–IV), а также переносящие острые заболевания/состояния на момент первичного осмотра.

Было обследовано 194 больных НАЖБП: 56 (28,9%) стеатозом печени (СП) и 138 (71,1%) стеатогепатитом (СГ). Среди больных СП было 32 (57,1%) мужчины и 24 (42,9%) женщины; средний возраст составил $54,0 \pm 12,2$ года; СД2 диагностирован у 4 (7,1%) пациентов. Среди больных СГ было 95 (68,8%) мужчин и 43 (31,2%) женщины, средний возраст $47,8 \pm 10,2$ года; СД2 страдали 11 (8,0%). В контрольную группу вошли 43 здоровых человека:

29 (67,4%) мужчин и 14 (32,6%) женщин, средний возраст $41,9 \pm 8,3$ года.

Определялись следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора Micro-SS и Micro-SS Plus (HTI, США). Биохимические показатели исследовались на автоматических анализаторах Random Access A-15 и A-25 (BioSystems, Испания) с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, альбумина, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы. Активность АЛТ и АСТ определялась кинетическим УФ-методом («АЛТ-УФ и АСТ-УФ – новая жидкая форма», «Вектор-Бест», Новосибирск). Референсный уровень АЛТ составлял 19 Ед/л для женщин и 30 Ед/л для мужчин. Активность ЩФ определялась кинетическим методом («Щелочная фосфатаза-ново – жидкая форма», «Вектор-Бест»), верхняя граница референсного уровня составляла 270 Ед/л, у лиц контрольной группы уровень ЩФ был $123,5 \pm 49,4$ Ед/л. Общий белок оценивался биуретовым методом («Протеин-ново», «Вектор-Бест»); альбумин – фотометрическим методом («Альбумин-ново», «Вектор-Бест»); глюкоза – глюкозооксидазным методом («Глюкоза-ново», «Вектор-Бест»); общий холестерин – ферментативным методом («Холестерин-ново», «Вектор-Бест»), ЛПВП – ферментативным методом («Липопротеиды высокой плотности», BioSystems, Испания), триглицериды – ферментативным колориметрическим методом («Триглицериды-ново – жидкая форма», «Вектор-Бест»). ЛПНП рассчитывались по формуле Фридвальда: $\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - 0,46 \times \text{ТГ} - \text{ЛПВП}$, ммоль/л.

Методом ИФА определялись следующие показатели: уровень инсулина (Insulin TEST System, США), фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) – показатель апоптоза гепатоцитов (тест-система TPS ELISA, Biotech, Швеция), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) (тест-система Human TNF- α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия). В контрольной группе здоровых лиц уровень ФЦК-18 составил $68,7 \pm 21,3$ Ед/л, ФНО- α – $4,1 \pm 1,5$ пг/мл.

Рассчитывался триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) по формуле: $\text{Ln} [(\text{натошак} \text{ глюкоза, мг/дл}) \times (\text{триглицериды, мг/дл}) / 2]$. Средний уровень ТГИ у здоровых доноров составил $8,4 \pm 0,3$. Уровень ТГИ 8,4 был взят в качестве пограничного: пациенты, у которых ТГИ был ниже, определялись в группу «с нормальным ТГИ», те, у которых он был выше 8,4, составляли группу «с повышенным ТГИ». Определялся индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: $\text{глюкоза натошак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} / 22,5$. НОМА-IR у здоровых доноров составил $1,4 \pm 0,3$. Рассчитывался индекс фиброза NAFLD fibrosis score (NFS) по формуле: $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{натошак} \text{ гипергликемия/диабет (да} = 1, \text{ нет} = 0) + 0,99 \times \text{АСАТ/АЛАТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$. Индекс NFS ниже -1,455 свидетельствовал об отсутствии значительного фиброза, выше

● **Таблица 1.** Средние показатели триглицерид-глюкозного индекса и HOMA-IR у лиц контрольной группы, пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом

● **Table 1.** Average levels of triglyceride-glucose index and HOMA-IR in the control group, patients with hepatic steatosis and steatohepatitis

Показатели	Контроль	Стеатоз печени	Стеатогепатит
Триглицерид-глюкозный индекс	8,4 ± 0,3	9,0 ± 0,4*	9,2 ± 0,6*
HOMA-IR	1,4 ± 0,4	3,58 ± 1,7*	4,78 ± 1,8***

* Разница достоверна по сравнению с группой контроля (p < 0,05).

** Разница достоверна по сравнению с пациентами со стеатогепатитом (p < 0,05).

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатозом печени в зависимости от уровня триглицерид-глюкозного индекса

● **Table 2.** Comparative analysis of laboratory test results in patients with hepatic steatosis according to the level of the triglyceride-glucose index

Показатель	I группа (нормальный уровень ТГИ) n = 13 (23,2%)	II группа (повышенный уровень ТГИ) n = 43 (76,8%)
Возраст, лет	54,7 ± 10,2	52,6 ± 6,8
ОТ, см	92,3 ± 7,3	97,8 ± 8,6*
ИМТ, кг/м ²	32,1 ± 5,9	35,4 ± 4,9*
АЛТ, ЕД/л	14,3 ± 3,2	17,5 ± 2,0*
АСТ, ЕД/л	18,1 ± 3,7	22,4 ± 1,9*
ЩФ, ЕД/л	169,1 ± 27,3	204,6 ± 20,8*
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 ± 0,7	5,6 ± 0,4*
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,6	1,2 ± 0,1*
ЛПНП, ммоль/л	2,5 ± 0,5	3,4 ± 0,4*
Триглицериды, ммоль/л	0,8 ± 0,1	2,3 ± 0,5*
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,2	5,9 ± 0,5*
ФНО-α, пг/мл	4,9 ± 2,7	5,7 ± 1,0
СОЭ, мм/ч	7,4 ± 4,0	11,7 ± 2,8*
Инсулин, мкМЕ/мл	4,8 ± 3,3	20,6 ± 13,9*
ФЦК-18, ЕД/л	82,2 ± 19,8	112,7 ± 36,3
Альбумин, г/л	44,8 ± 8,5	38,4 ± 2,4*
Тромбоциты, n x 10 ⁹ /л	239,5 ± 63,5	229,3 ± 19,3
ТГИ	8,1 ± 0,2	9,3 ± 0,2*
HOMA-IR	1,1 ± 0,8	5,3 ± 3,1*
NAFLD Fibrosis Score	-0,964 ± 0,312	-0,752 ± 0,298

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатозом печени с нормальным уровнем ТГИ (p < 0,05).

0,676 – о наличии значительного фиброза (F3-F4). Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на ультразвуковых сканерах Philips En Visor (Нидерланды) и Siemens Acuson x300 (Германия). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов, и исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. (9-й пересмотр, 2013 г.).

Полученные данные подвергались математической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и StatGraphics Plus (Statgraphics Technologies, Inc., США) для Windows OS. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью непараметрических методов исследования с использованием расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни. Непараметрический критерий для анализа был использован в связи с несоответствием распределений показателей в группах нормальному. Сравнение номинальных признаков осуществлялось с использованием критерия χ². Различия между изучаемыми группами считали достоверными при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценивалась частота увеличения и уровни ТГИ и HOMA-IR у пациентов с СП и СГ. ТГИ был повышен у 43 (76,8%) пациентов с СП, уровень его составил 9,0 ± 0,4, что было достоверно выше, чем в контрольной группе, – 8,4 ± 0,3 (p < 0,05) (табл. 1). При сравнении антропометрических и лабораторных показателей у пациентов СП с нормальным (I группа) и повышенным уровнем ТГИ (II группа) во второй группе достоверно выше были следующие показатели: окружность талии, ИМТ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ФЦК-18, холестерин, ЛПНП, инсулин, HOMA-IR и, естественно, глюкоза и ТГ, которые входят в расчет данного индекса, и достоверно ниже были уровни ЛПВП и альбумина (табл. 2).

ТГИ достоверно прямо коррелировал со следующими показателями: окружностью талии (r = 0,83, p = 0,0007), ИМТ (r = 0,47, p = 0,04), АЛТ (r = 0,43, p = 0,005), АСТ (r = 0,33, p = 0,04), ЩФ (r = 0,41, p = 0,002), общим холестерином (r = 0,51, p = 0,002), инсулином (r = 0,48, p = 0,04), HOMA-IR (r = 0,52, p = 0,02) и обратно коррелировал с ЛПВП (r = -0,50, p = 0,007) и альбумином (r = -0,77, p = 0,04).

Увеличение HOMA-IR по сравнению с таковым у здоровых лиц контрольной группы выявлялось у 33 (58,9%) пациентов СП, что достоверно не отличалось от частоты повышения ТГИ (p = 0,12). Уровень HOMA-IR составил 3,58 ± 1,7, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц, – 1,4 ± 0,4 (p < 0,05) (табл. 1). При сравнении клинико-лабораторных показателей у пациентов СП с нормальным уровнем HOMA-IR (I группа) и с повышенным (II группа) достоверный рост во II группе отмечался со стороны показателей: ОТ, ИМТ, АСТ, ЩФ, ТГ, ФНО-α, СОЭ

и, естественно, глюкозы и инсулина, которые входят в расчет данного индекса (табл. 3).

Уровень НОМА-IR достоверно и позитивно коррелировал с ИМТ ($r = 0,67$, $p = 0,04$), с ЩФ ($r = 0,63$, $p = 0,01$), с ТГ ($r = 0,52$, $p = 0,02$), с ТГИ ($r = 0,52$, $p = 0,03$), с СОЭ ($r = 0,51$, $p = 0,03$).

При СГ уровень ТГИ был повышен у 125 (90,6%) пациентов, составляя $9,2 \pm 0,6$, что было достоверно выше, чем ТГИ у здоровых лиц, $-8,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и не отличалось от ТГИ при СП $9,0 \pm 0,4$ ($p = 0,09$). Для оценки влияния ТГИ на клиничко-лабораторные показатели при СГ мы также выделили 2 группы пациентов: с нормальным уровнем ТГИ (I группа) и с повышенным (II группа) (табл. 4). У пациентов II группы достоверно выше были следующие показатели: ОТ ($p < 0,05$), АЛТ ($p < 0,05$), общий холестерин ($p < 0,05$), ЛПНП ($p < 0,05$), СОЭ, НОМА-IR и, естественно, триглицериды и глюкоза, которые входили в расчет

данного индекса, и достоверно ниже был уровень альбумина и тромбоцитов. То есть разница в показателях в зависимости от уровня ТГИ была аналогичной, как при СП. Уровень ТГИ при СГ позитивно коррелировал с ОТ ($r = 0,36$, $p = 0,04$), холестерином ($r = 0,53$, $p = 0,0001$), ЛПНП ($r = 0,3$, $p = 0,01$), НОМА-IR ($r = 0,31$, $p = 0,04$), АЛТ ($r = 0,48$, $p = 0,02$) и обратно с альбумином ($r = -0,32$, $p = 0,04$). Корреляционные связи ТГИ с лабораторными показателями при СГ были менее тесными, чем при СП, но одинаковой направленности – с абдоминальным ожирением, дислипидемией, НОМА-IR, цитолизом и альбуминсинтетической дисфункцией.

При СГ уровень НОМА-IR был повышен у 111 (80,4%) пациентов, он составил $4,78 \pm 1,8$, достоверно превышая таковой у здоровых лиц и у пациентов с СП ($p < 0,05$). При сравнении клиничко-лабораторных показателей у пациентов с СГ с нормальным уровнем НОМА-IR (I группа)

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатозом печени в зависимости от уровня НОМА-IR

● **Table 3.** Comparative analysis of laboratory test results in patients with hepatic steatosis according to the level of the НОМА-IR

Показатель	I группа (нормальный уровень НОМА-IR) n = 23 (41,1%)	II группа (повышенный уровень НОМА-IR) n = 33 (58,9%)
Возраст, лет	$50,1 \pm 13,3$	$54,0 \pm 10,9$
ОТ, см	$96,6 \pm 5,7$	$109,3 \pm 7,1^*$
ИМТ, кг/м ²	$29,8 \pm 3,6$	$35,6 \pm 3,4^*$
АЛТ, Ед/л	$19,0 \pm 6,5$	$18,7 \pm 6,0$
АСТ, Ед/л	$22,3 \pm 5,6$	$27,7 \pm 6,7^*$
ЩФ, Ед/л	$182,4 \pm 50,4$	$279,8 \pm 72,1^*$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,1 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,7$
ЛПВП, ммоль/л	$1,4 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,6$
ЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,6$	$2,8 \pm 1,1^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,0 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,7^*$
ФНО-α, пг/мл	$4,9 \pm 0,8$	$7,0 \pm 2,1$
СОЭ, мм/ч	$9,4 \pm 4,0$	$14,5 \pm 5,0^*$
Инсулин, мкЕд/мл	$6,5 \pm 1,9$	$19,3 \pm 6,3^*$
ФЦК-18, ЕД/л	$115,1 \pm 38,6$	$172,1 \pm 38,9^*$
Альбумин, г/л	$43,2 \pm 5,3$	$44,5 \pm 2,5$
Тромбоциты, $n \times 10^9$ /л	$228,2 \pm 22,3$	$226,3 \pm 18,6$
ТГИ	$8,7 \pm 0,1$	$9,4 \pm 0,1^*$
НОМА-IR	$1,4 \pm 0,6$	$4,6 \pm 1,2^*$
NAFLD Fibrosis Score	$-0,932 \pm 0,318$	$-0,727 \pm 0,548^*$

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатозом печени с нормальным уровнем НОМА-IR ($p < 0,05$).

● **Таблица 4.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатогепатитом в зависимости от уровня триглицерид-глюкозного индекса

● **Table 4.** Comparative analysis of laboratory test results in patients with steatohepatitis according to the level of the triglyceride-glucose index

Показатель	I группа (нормальный уровень ТГИ) n = 13 (9,4%)	II группа (повышенный уровень ТГИ) n = 125 (90,6%)
Возраст, лет	$45,9 \pm 9,2$	$48,3 \pm 8,6$
ОТ, см	$101,3 \pm 7,6$	$105,8 \pm 8,3^*$
ИМТ, кг/м ²	$34,4 \pm 1,6$	$33,5 \pm 7,2$
АЛТ, ЕД/л	$35,0 \pm 13,9$	$61,6 \pm 7,9^*$
АСТ, ЕД/л	$36,9 \pm 19,1$	$46,3 \pm 7,3$
ЩФ, ЕД/л	$212,3 \pm 26,3$	$259,7 \pm 101,3$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,6 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,3^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$
ЛПНП, ммоль/л	$2,8 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,2^*$
Триглицериды, ммоль/л	$0,9 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,5^*$
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,3^*$
ФНО-α, пг/мл	$6,8 \pm 3,1$	$7,4 \pm 2,9$
СОЭ, мм/ч	$7,8 \pm 2,8$	$13,6 \pm 2,9^*$
Инсулин, мкМЕ/мл	$16,0 \pm 7,6$	$25,6 \pm 11,6$
ФЦК-18, ЕД/л	$211,7 \pm 57,1$	$225,6 \pm 68,5$
Альбумин, г/л	$38,2 \pm 2,1$	$36,8 \pm 2,2$
Тромбоциты, $n \times 10^9$ /л	$249,7 \pm 33,2$	$227,1 \pm 12,3^*$
ТГИ	$8,2 \pm 0,1$	$9,4 \pm 0,1^*$
НОМА-IR	$3,7 \pm 0,9$	$6,7 \pm 1,1^*$
NAFLD Fibrosis Score	$-0,654 \pm 0,471$	$-0,782 \pm 0,353$

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатогепатитом с нормальным уровнем ТГИ ($p < 0,05$).

и повышенным (II группа) были обнаружены достоверно выше во II группе следующие показатели: ОТ, ИМТ, аминотрансферазы, ФЦК-18, NFS и, естественно, глюкоза и инсулин, которые входят в расчет данного индекса (табл. 5). НОМА-IR позитивно коррелировал с ОТ ($r = 0,44, p = 0,01$), с ИМТ ($r = 0,42, p = 0,008$), с АСТ ($r = 0,41, p = 0,04$), ФЦК-18 ($r = 0,41, p = 0,002$), с NFS ($r = 0,54, p = 0,03$), СОЭ – $0,54 (p = 0,03)$. При СГ, как и при СП, имелась связь НОМА-IR с ИМТ, и в отличие от СП появлялась прямая взаимосвязь НОМА-IR и уровня апоптоза гепатоцитов и степени фиброза печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнили частоту и уровень увеличения двух индексов инсулинорезистентности при двух формах НАЖБП: стеатозе печени и стеатогепатите. ТГИ увеличивался выше порогового значения чаще, чем НОМА-IR, при обеих формах НАЖБП: при стеатозе – у 76,8% пациентов по сравнению с НОМА-IR – у 58,9% ($p < 0,05$) и при стеатогепатите – у 90,6% больных по сравнению с НОМА-IR – у 80,4% ($p > 0,05$). Оба показателя прямо коррелировали друг с другом, более тесно при СП ($r = 0,52; p = 0,02$) и менее тесно при СГ ($r = 0,32; p = 0,04$). Другие авторы также находили прямую корреляцию между этими индексами у лиц с избыточным весом, ожирением и СД2 [7], но никто не рассматривал зависимость этих индексов от форм НАЖБП. При обеих формах НАЖБП ТГИ был прямо связан с ОТ, что подтверждало ведущую роль висцерального жира в развитии жировой дистрофии гепатоцитов и печеночно-клеточного воспаления. Другие авторы также отмечали рост ТГИ у лиц разных возрастных групп с прогрессирующим абдоминальным ожирением [7, 10].

ТГИ повышался при СП чаще, чем НОМА-IR. Это было закономерным, т.к. ТГИ содержит 2 показателя, отражающих нарушение и липидного, и углеводного обменов, а НОМА-IR состоит только из биомаркеров углеводного обмена. Данные результаты согласовывались с мнениями авторов, которые выявили преимущества ТГИ над НОМА-IR [10, 14, 18]. С другой стороны, нами не было выявлено достоверной разницы в среднем уровне ТГИ при различных формах НАЖБП. Е. Мишина с соавт. также указывают на отсутствие связи между выраженностью ИР и формой НАЖБП [19]. Общим признаком индексов была прямая практически одинаковой силы связь с антропометрическими показателями ожирения, дислипидемии, цитолиза и внутрипеченочного холестаза. Необходимо отметить, что у обследованных пациентов с СП и СГ клинических и серологических признаков холестаза в виде кожного зуда, расчесов, позитивных антимитохондриальных антител не было, но у них уровень ЩФ в 1,5–2 раза превышал таковой у здоровых лиц. Это свидетельствовало о наличии признаков субклинического внутрипеченочного холестаза, уровень которого коррелировал с индексами инсулинорезистентности. ТГИ в отличие от НОМА-IR прямо коррелировал с аминотрансферазами и обратно с альбумином

● **Таблица 5.** Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со стеатогепатитом в зависимости от уровня НОМА-IR

● **Table 5.** Comparative analysis of laboratory test results in patients with steatohepatitis according to the level of the HOMA-IR

Показатель	I группа (с нормальным уровнем НОМА-IR) n = 27 (19,6%)	II группа (с повышенным уровнем НОМА-IR) n = 111 (80,4%)
Возраст, лет	47,4 ± 11,8	47,8 ± 10,4
ОТ, см	101,4 ± 5,2	113,2 ± 5,3*
ИМТ, кг/м ²	30,6 ± 2,3	33,3 ± 1,6*
АЛТ, Ед/л	52,8 ± 12,3	64,5 ± 15,1*
АСТ, Ед/л	34,6 ± 5,6	46,0 ± 6,2*
ЩФ, Ед/л	218,5 ± 87,9	203,4 ± 68,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,4	6,1 ± 1,5*
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 1,3	3,9 ± 1,0*
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 1,1	2,8 ± 1,0*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2*
ФНО-α, пг/мл	7,6 ± 2,9	7,9 ± 0,7*
СОЭ, мм/ч	10,3 ± 4,3	18,3 ± 3,4
Инсулин, мкЕд/мл	7,7 ± 2,5	35,5 ± 12,3*
ФЦК-18, Ед/л	180,8 ± 62,7	286,5 ± 57,6*
Альбумин, г/л	46,8 ± 4,8	44,5 ± 3,6
Тромбоциты, n × 10 ⁹ /л	241,2 ± 44,3	219,6 ± 37,2
ТГИ	9,3 ± 0,2	9,5 ± 0,2
НОМА-IR	1,8 ± 0,7	9,0 ± 3,8*
NAFLD FS	-0,544 ± 0,121	-0,395 ± 0,068*

* Разница достоверна по сравнению с группой со стеатогепатитом с нормальным уровнем НОМА-IR ($p < 0,05$).

и ЛПВП. Содержание ЛПВП и альбумина у обследованных пациентов не уменьшалось ниже референсного уровня, но отмечалась тенденция к снижению концентрации альбумина и ЛПВП по мере прогрессирования инсулинорезистентности, особенно при СГ. ТГИ в отличие от НОМА-IR прямо коррелировал с аминотрансферазами и обратно с альбумином и ЛПВП. То есть липотоксичность оказывала негативный эффект на структурное состояние мембран гепатоцитов и синтез белков. Данный факт может объясняться окислительным стрессом эндоплазматического ретикулума в условиях перегрузки печеночных клеток липидами, промежуточными продуктами их метаболизма и свободными радикалами, образующимися при β-окислении жирных кислот в пероксисомах и ω-окислении в системе цитохрома P-450 [20, 21]. Стресс эндоплазматического ретикулума сопровождается нарушением формирования третичной

структуры белков, в т. ч. и альбумина, и нарушением их секреции из клетки, а также нарушением формирования ЛПВП. В таких условиях протеотоксичности происходит активация апоптоза и некроза печеночных клеток [22]. Гиперинсулинемия, напротив, оказывает анаболическое действие, стимулируя синтез белка, поэтому у пациентов СП с высоким уровнем НОМА-IR не отмечалось снижения уровня альбумина.

У пациентов СП с ростом ТГИ и НОМА-IR увеличивались маркеры некроза и апоптоза гепатоцитов [23]. Известно, что промежуточные продукты обмена липидов и свободные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе, нарушают работу инсулиновых рецепторов, вызывая гепатоцеллюлярное повреждение [24].

Отмечался рост маркера холестаза у пациентов СП параллельно с ростом ТГИ и НОМА-IR. Развитие внутрипеченочного холестаза при развитии жировой дистрофии, воспаления и ИР при НАЖБП доказано клиническими и экспериментальными исследованиями [25, 26]. При холестазах нарушается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и не происходит адекватной стимуляции фарнезоидных FXR-рецепторов энтероцитов и гепатоцитов, что приводит к нескольким патологическим механизмам: усиленному синтезу в печени токсичных желчных кислот, оказывающих повреждающее действие на печеночные клетки, ослаблению окисления жирных кислот и активации синтеза новых жирных кислот, активации глюконеогенеза, нарушению секреции энтероэндокринными клетками глюкагоноподобного пептида 1 и уменьшению синтеза инсулина, а также к активации NF- κ B и синтезу провоспалительных цитокинов [25, 26].

При СГ возрастали уровни ТГИ и НОМА-IR по сравнению со СП. Воспаление при СГ сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов, которые повышают степень ИР [27, 28], усиливают гибель гепатоцитов и запускают фибротический процесс в печени [29]. Динамика метаболических и печеночных маркеров при СГ с увеличением ТГИ и НОМА-IR была похожей, как и при СП, возрастали признаки абдоминального ожирения, дислипидемии, но более значительно увеличивались маркеры

гепатоцеллюлярного повреждения – аминотрансферазы и ФЦК-18. Появлялась новая особенность: достоверно снижался уровень тромбоцитов при увеличении как ТГИ, так и НОМА-IR и увеличивался индекс фиброза – NAFLD fibrosis score. Отмечалась прямая связь между НОМА-IR и индексом фиброза при СГ. Другие авторы также отмечали роль НОМА-IR в качестве предиктора фиброза при НАЖБП [30].

ВЫВОДЫ

Увеличение ТГИ выше референсных уровней выявлялось при НАЖБП несколько чаще – у 86,6% пациентов, чем увеличение НОМА-IR – у 74,2% ($p > 0,05$). Увеличение ТГИ чаще определялось при стеатогепатите – у 90,6%, чем при стеатозе печени – у 76,8% пациентов. НОМА-IR также чаще выявлялся повышенным при стеатогепатите – у 80,4%, чем при стеатозе печени – у 58,9% ($p < 0,05$), и его уровень при стеатогепатите был выше – $4,78 \pm 1,8$, чем при стеатозе печени – $3,58 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

ТГИ позитивно и достоверно коррелировал с НОМА-IR, поэтому может быть использован как более доступный, простой и дешевый маркер инсулинорезистентности при обеих формах НАЖБП.

ТГИ является показателем дисфункции не только жирового, углеводного, но и белкового метаболизма, негативно коррелируя с уровнем альбумина при обеих формах НАЖБП. Кроме того, ТГИ может служить суррогатным маркером гепатоцеллюлярного некроза и внутрипеченочного холестаза, т. к. прямо коррелирует с уровнями АЛАТ и щелочной фосфатазы.

НОМА-IR является показателем дисфункции углеводного обмена, но также служит в качестве суррогатного маркера гепатоцеллюлярного апоптоза, воспаления и фиброза при стеатогепатите, прямо коррелируя с уровнем фрагментов цитокератина-18, СОЭ и индексом фиброза печени.



Поступила / Received 10.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.08.2023

Принята в печать / Accepted 05.09.2023

Список литературы / References

1. Киселева ЕВ, Демидова ТЮ. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):313–319. <https://doi.org/10.14341/omet12758>.
Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12758>.
2. Лавренова ЕА, Драпкина ОМ. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):48–55. <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9759>.
3. Mu W, Cheng XF, Liu Y, Lv QZ, Liu GL, Zhang JG, Li XY. Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance between Hepatic and Peripheral Tissues. *Front Pharmacol*. 2019;9:1566. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01566>.
4. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>.
5. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347–3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>.
7. Locateli JC, Lopes WA, Simões CF, de Oliveira GH, Ultramarini K, Bim RH et al. Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(10):1163–1170. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0037>.
8. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):560–563. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.030>.
9. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ha HS, Jeong SH, Yang HK et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e90430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090430>.

10. Aslan Çin NN, Yardımcı H, Koç N, Uçaktürk SA, Akçil Ok M. Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride-glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(6):777–784. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0310>.
11. Tohidi M, Baghbani-Oskouei A, Ahanchi NS, Azizi F, Hadaegh F. Fasting plasma glucose is a stronger predictor of diabetes than triglyceride-glucose index, triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol, and homeostasis model assessment of insulin resistance: Tehran Lipid and Glucose Study. *Acta Diabetol.* 2018;55(10):1067–1074. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1195-y>.
12. Мадьянов ИВ. Косвенные способы оценки инсулинорезистентности при метаболическом синдроме. *РМЖ.* 2021;(2):10–12. Режим доступа https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Kosvennye_sposoby_ocenki_insulinorezistentnosti_pri_metabolicheskom_sindrome/?ysclid=lnvjnw19w534105634.
Madyanov IV. Indirect methods for assessing insulin resistance in metabolic syndrome. *RMJ.* 2021;(2):10–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Kosvennye_sposoby_ocenki_insulinorezistentnosti_pri_metabolicheskom_sindrome/?ysclid=lnvjnw19w534105634.
13. Руюткина ЛА, Руюткин ДС, Исхакова ИС, Шербаклова ЛВ. Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет.* 2019;(4):88–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93>.
Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Iskhakova IS, Scherbakova LV. Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered in women in postmenopause. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(4):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93>.
14. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:4678526. <https://doi.org/10.1155/2020/4678526>.
15. Kítæ A, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M. The Triglyceride and Glucose Index Is a Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:5121574. <https://doi.org/10.1155/2019/5121574>.
16. Huanan C, Sangsang L, Amoah AN, Yacong B, Xuejiao C, Zhan S et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open.* 2020;10(11):e039804. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039804>.
17. Bastard JP, Lavoie ME, Messier V, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of two new surrogate indices including parameters not using insulin to assess insulin sensitivity/resistance in non-diabetic postmenopausal women: a MONET group study. *Diabetes Metab.* 2012;38(3):258–263. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.01.004>.
18. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda S, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):e98–e100. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.05.030>.
19. Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомолов ПО, Люсина ЕО, Буеверов АО. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):412–423. <https://doi.org/10.14341/DM12234>.
Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Liusina EO, Bueverov AO. Association of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):412–423. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12234>.
20. Dallio M, Sangineto M, Romeo M, Villani R, Romano AD, Loguercio C et al. Immunity as Cornerstone of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Contribution of Oxidative Stress in the Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):436. <https://doi.org/10.3390/ijms22010436>.
21. Lebeauupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(4):927–947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.008>.
22. Metcalf MG, Higuchi-Sanabria R, Garcia G, Tsui CK, Dillin A. Beyond the cell factory: Homeostatic regulation of and by the UPR^{ER}. *Sci Adv.* 2020;6(29):eabb9614. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb9614>.
23. Yu L, Cai Y, Qin R, Zhao B, Li X. Association between triglyceride glucose index and abnormal liver function in both urban and rural Chinese adult populations: Findings from two independent surveys. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(50):e18265. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018265>.
24. Shojaië L, Iorga A, Dara L. Cell Death in Liver Diseases: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9682. <https://doi.org/10.3390/ijms21249682>.
25. Radun R, Trauner M. Role of FXR in Bile Acid and Metabolic Homeostasis in NASH: Pathogenetic Concepts and Therapeutic Opportunities. *Semin Liver Dis.* 2021;41(4):461–475. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731707>.
26. Grzych G, Chávez-Talavera O, Descat A, Thuillier D, Verrijken A, Kouach M et al. NASH-related increases in plasma bile acid levels depend on insulin resistance. *JHEP Rep.* 2020;3(2):100222. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100222>.
27. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;70(2):711–724. <https://doi.org/10.1002/hep.30429>.
28. Zhao H, Huang X, Jiao J, Zhang H, Liu J, Qin W et al. Protein phosphatase 4 (PP4) functions as a critical regulator in tumor necrosis factor (TNF)- α -induced hepatic insulin resistance. *Sci Rep.* 2015;5:18093. <https://doi.org/10.1038/srep18093>.
29. Katsarou A, Moustakas II, Pырina I, Lembessis P, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(17):1993–2011. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.1993>.
30. Fujii H, Imajo K, Yoneda M, Nakahara T, Hyogo H, Takahashi H et al. HOMA-IR: An independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(8):1390–1395. <https://doi.org/10.1111/jgh.14595>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.П. Дуданова

Концепция и дизайн исследования – А.А. Шиповская, О.П. Дуданова

Написание текста – О.П. Дуданова, А.А. Шиповская

Сбор и обработка материала – Н.А. Ларина, А.А. Шиповская, И.В. Курбатова

Обзор литературы – А.А. Шиповская, О.П. Дуданова

Перевод на английский язык – О.П. Дуданова

Анализ материала – А.А. Шиповская, О.П. Дуданова

Статистическая обработка – А.А. Шиповская

Редактирование – О.П. Дуданова, А.А. Шиповская, И.В. Курбатова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Шиповская, И.В. Курбатова, Н.А. Ларина, О.П. Дуданова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga P. Dudanova

Study concept and design – Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova

Text development – Olga P. Dudanova, Anastasia A. Shipovskaya

Collection and processing of material – Nadezhda A. Larina, Anastasia A. Shipovskaya, Irina V. Kurbatova

Literature review – Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova

Translation into English – Olga P. Dudanova

Material analysis – Anastasia A. Shipovskaya, Olga P. Dudanova

Statistical processing – Anastasia A. Shipovskaya

Editing – Olga P. Dudanova, Anastasia A. Shipovskaya, Irina V. Kurbatova

Approval of the final version of the article – Anastasia A. Shipovskaya, Irina V. Kurbatova, Nadezhda A. Larina, Olga P. Dudanova

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).

Информация об авторах:

Шиповская Анастасия Андреевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Nostrick@inbox.ru

Курбатова Ирина Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории генетики, Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; irina7m@yandex.ru

Ларина Надежда Алексеевна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; nalarina@inbox.ru

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Scopus Author ID: 6603343207; odudanova@gmail.com

Information about the authors:

Anastasia A. Shipovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Nostrick@inbox.ru

Irina V. Kurbatova, Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Scopus Author ID: 6603406315; irina7m@yandex.ru

Nadezhda A. Larina, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Medical Institute, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; nalarina@inbox.ru

Olga P. Dudanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; Scopus Author ID: 6603343207; odudanova@gmail.com

Влияние плотности печени на тяжесть течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование

Ю.Ф. Шумская^{1,2✉}, shumskayayf@zdrav.mos.ru, А.П. Гончар¹, М.Г. Мнацаканян², И.А. Блохин¹, Р.В. Решетников¹, Ю.А. Васильев¹

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1

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

Резюме

Введение. Показана широкая распространенность сниженной плотности печени среди пациентов с COVID-19, однако убедительных данных о причине этого феномена нет. До сих пор остается спорным вопрос о том, является ли снижение плотности печени независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19.

Цель. Оценить прогностическую значимость сниженной плотности печени по данным КТ у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное когортное. Проанализированы данные амбулаторных пациентов, обследованных по поводу COVID-19. Критерии включения: две КТ органов грудной клетки (ОГК), показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) крови, теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2. Выделены 4 группы сравнения согласно тяжести поражения легких (КТ1 – КТ3, КТ0 – группа контроля). Анализ плотности печени проводился с помощью автоматической сегментации, сниженными считались показатели менее 40 HU.

Результаты. Отобраны данные 499 пациентов. Группы отличались по возрасту и плотности печени на обеих КТ. Корреляции между АЛТ и АСТ и изменением плотности печени не выявлено. На КТ в динамике низкая плотность печени была характерна для мужского пола (отношение шансов (ОШ) 2,79 (95% ДИ 1,42–5,47), p-value = 0,003) и исходно сниженной плотности печени (ОШ 60,59 (95% ДИ 30,51–120,33), p-value < 0,001). Возраст старше 60 лет взаимосвязан с развитием поражения легких (ОШ 1,04 (95% ДИ 1,02–1,06) для КТ1, ОШ 1,08 (95% ДИ 1,05–1,11) для КТ2, ОШ 1,1 (95% 1,06–1,15) для КТ3, p-value < 0,001). Низкая плотность печени на первичной КТ повышала шансы тяжелого поражения легких (ОШ 6,9 (95% ДИ 2,06–23,07), p-value = 0,002).

Выводы. При COVID-19 у пациентов с изначально низкой плотностью печени чаще развивается тяжелое поражение легких.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, поражение легких, компьютерная томография, автоматическая сегментация

Для цитирования: Шумская ЮФ, Гончар АП, Мнацаканян МГ, Блохин ИА, Решетников РВ, Васильев ЮА. Влияние плотности печени на тяжесть течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование. *Медицинский совет*. 2023;17(18):68–74. <https://doi.org/10.21518/ms2023-389>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of liver attenuation on the severity of course COVID-19: a retrospective cohort study

Yuliya F. Shumskaya^{1,2✉}, shumskayayf@zdrav.mos.ru, Anna P. Gonchar¹, Marina G. Mnatsakanyan², Ivan A. Blokhin¹, Roman V. Reshetnikov¹, Yuriy A. Vasilev¹

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department; 24, Petrovka St., Bldg. 1, Moscow, 127051, Russia

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

Abstract

Introduction. A high prevalence of decreased liver density has been shown among patients with COVID-19, but there are no convincing data on the cause of this phenomenon. It is still debatable whether decreased liver attenuation is an independent risk factor for the severe course of COVID-19.

Aim. Assessment the prognostic value of liver attenuation on CT scan in patients with COVID-19.

Materials and methods. Retrospective cohort study. Data of COVID-19 outpatients were analyzed. Inclusion criteria: two chest CT scans, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) blood values, polymerase chain reaction to verify SARS-CoV-2. Four comparison groups were assigned according to the severity of lung lesions. Liver attenuation was analyzed by automatic segmentation, with values less than 40 HU being considered pathologic.

Results. Data from 499 patients was included. No correlation between ALT and AST and changes in liver attenuation was found. Groups differed in age and liver attenuation on both CT scans. On follow-up CT, low liver density was seen in males (odds ratio (OR) 2.79 (95% CI 1.42–5.47), p-value = 0.003) and in patients with a baseline reduced liver density (OR 60.59 (95% CI 30.51–120.33), p-value < 0.001). Age over 60 years was associated with the development of lung lesions (OR 1.04 (95% CI 1.02–1.06) for extent of lung injury < 25%, OR 1.08 (95% CI 1.05–1.11) for 25–50%, OR 1.1 (95% CI 1.06–1.15) for 25–50%,

p-value < 0.001). Low liver attenuation on the primary CT scan increased the odds of severe lung injury (OR 6.9 (95% CI 2.06–23.07), p-value = 0.002).

Conclusion. In COVID-19, patients with low liver attenuation are more likely to develop severe lung damage.

Keywords: SARS-CoV-2, coronavirus disease, lung lesion, computed tomography, automatic segmentation

For citation: Shumskaya YuF, Gonchar AP, Mnatsakanyan MG, Blokhin IA, Reshetnikov RV, Vasilev YuA. Influence of liver attenuation on the severity of course COVID-19: a retrospective cohort study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-389>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (Coronavirus Infectious Disease, COVID-19), первый случай которой зарегистрирован в г. Ухань в Китайской Народной Республике в декабре 2019 г., стала причиной глобальной пандемии. Летальность среди пациентов с COVID-19 колеблется от 10 до 26% [1]. Учитывая эти показатели, важна стратификация риска у каждого пациента. Для этого необходимо понимание параметров, которые предрасполагают пациентов к тяжелому течению COVID-19. По данным литературы, в настоящее время описаны следующие факторы риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции: возраст старше 60 лет, избыточная масса тела, мужской пол, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа [2]. Также, как возможные факторы риска, в литературе рассматриваются хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, болезни почек, заболевания печени [3–6].

Имеются противоречивые данные относительно влияния метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) на тяжесть течения COVID-19. Часть исследований не отмечают связи между ними [7], другие – показывают наличие отрицательного влияния МАЗБП на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [8]. При оценке плотности печени на момент поступления пациентов с COVID-19 в стационар отмечено, что сниженная плотность являлась предиктором неблагоприятного течения заболевания [9]. При оценке влияния непосредственно новой коронавирусной инфекции на плотность печени по данным компьютерной томографии (КТ) такой связи не установлено [10]. Все упомянутые исследования в качестве диагностического критерия наличия у пациентов МАЗБП использовали снижение плотности печени по данным (КТ) менее 40 HU. На данный момент не удалось обнаружить в доступной литературе исследований, оценивающих состояние печени больных с COVID-19 как до развития SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких, так и во время самого заболевания, что представляет особый интерес для изучения.

Целью исследования являлась оценка прогностической значимости определения плотности печени по данным КТ у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тип исследования: ретроспективное когортное, выполнено в соответствии с Standards for reporting original research for observational studies: STROBE [11].

В соответствии с ретроспективным форматом исследования информированное согласие пациентов не требовалось. Проведение исследования согласовано с независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (МРО РОПР).

Для исследования были проанализированы данные пациентов амбулаторного звена, прошедших КТ органов грудной клетки (ОГК) в рамках обследования на предмет поражения легких, ассоциированного с COVID-19, за период с января по июль 2020 г. Всего в базе данных 139 590 пациентов. Критерии включения: наличие двух КТ ОГК в динамике, данных показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из ротоглотки на предмет верификации SARS-CoV-2. Критерии исключения: возраст до 18 лет, беременность, наличие доступа к результату описания только одного исследования КТ ОГК, отсутствие информации одного из результатов анализа АЛТ или АСТ, результатов ПЦР мазка из ротоглотки на предмет верификации SARS-CoV-2, наличие изменений в легких, характерных для SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких при первичном исследовании, патологических образований в печени, связанных с изменением ее плотности, металлических включений на уровне печени, некорректной сегментации печени, ошибок в работе метода автоматического анализа плотности печени.

В исследовании представлены четыре группы сравнения, критерии распределения для которых представлены в *табл. 1*.

Сниженной плотностью печени считались показатели менее 40 HU. Повышением значений печеночных трансаминаз принято АЛТ > 40 Ед/л, АСТ > 41 Ед/л.

Все исследования были выполнены на компьютерных томографах моделей Toshiba Aquilion 64, Toshiba Aquilion CXL, General Electric HiSpeed. Исследования органов

- **Таблица 1.** Критерии распределения для групп сравнения
- **Table 1.** Inclusion criteria for the comparison groups

№ группы	Результат ПЦР	КТ первичная	КТ в динамике
Группа 1 (группа контроля)	«-» отриц.	КТ0	КТ0
Группа 2	«+» полож.	КТ0	КТ1
Группа 3	«+» полож.	КТ0	КТ2
Группа 4	«+» полож.	КТ0	КТ3

грудной клетки проводили по стандартному протоколу: напряжение 120 Кв, сила тока настраивается автоматически в зависимости от топограммы, направление сканирования – от диафрагмы к верхушкам легких, поле обзора – 350 мм, толщина срезов ≤ 1 мм, фильтр реконструкции (ядро свертки, *англ.* Kernel) мягкотканый. Сканирование выполнялось при задержке дыхания на глубине вдоха. Первичную оценку КТ ОГК согласно эмпирической визуальной шкале КТ 0–4 выполняли в едином радиологическом информационном сервисе врачи-рентгенологи амбулаторных КТ-центров с опытом работы от 8 до 22 лет. Автоматический анализ плотности печени выполнен разработанным методом, включающим автоматическую сегментацию печени, основанную на корреляции исходной формы органа с заложенными шаблонами, с последующим определением средней плотности паренхимы в выделенной области [12].

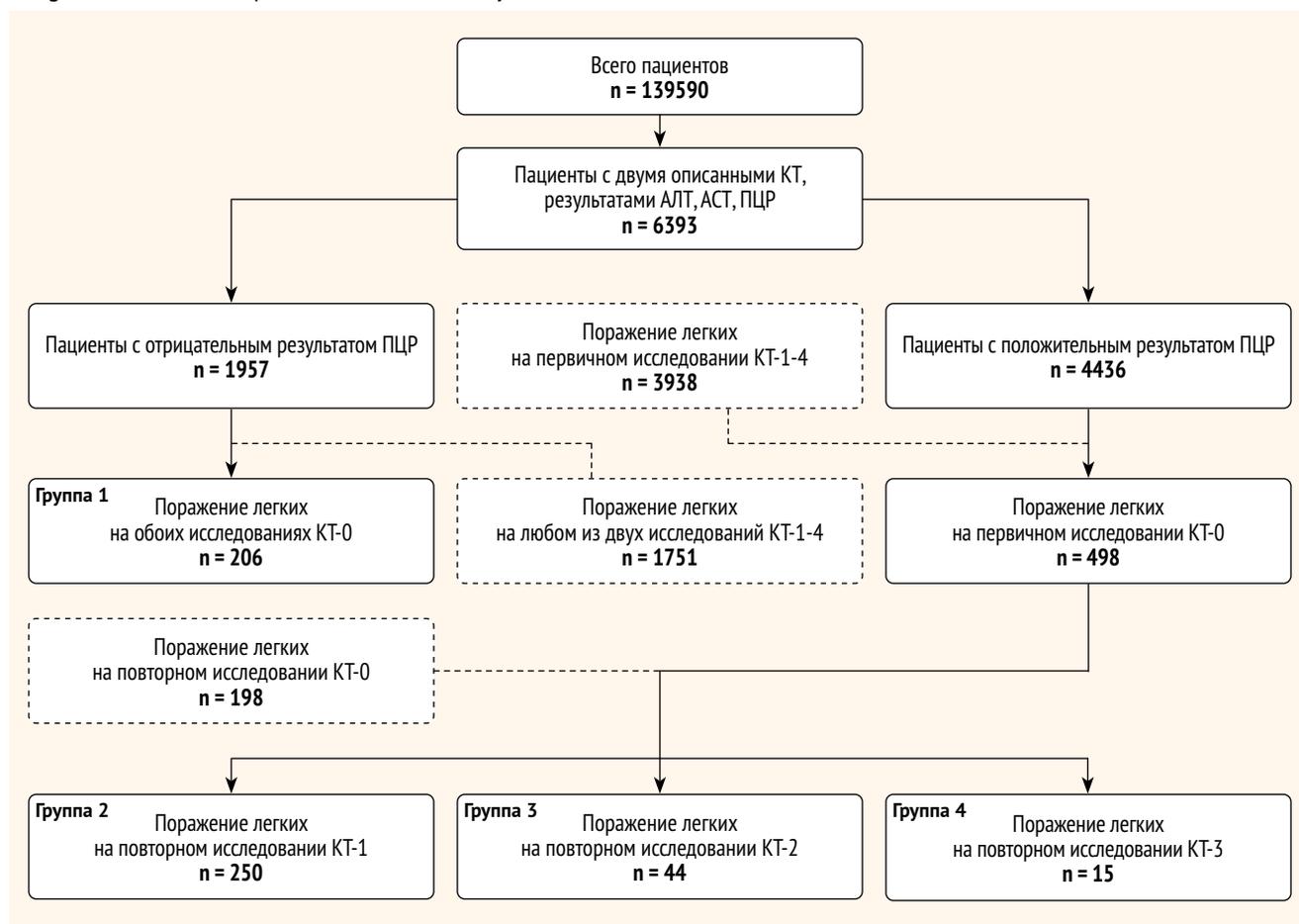
Для анализа данных использовали программную среду и язык R 4.2.0 [13]. В анализ данных были включены все пациенты, для которых имелись валидные данные по плотности печени, полученные на КТ. Были проанализированы показатели: плотность печени в двух временных точках; уровни АЛТ, АСТ. Проверка нормальности распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для представления количественных показателей были использованы: среднее значение

и стандартное отклонение, если показатель имел нормальное распределение; медиана и межквартильный интервал – в противном случае. Для оценки корреляции между показателями использовался коэффициент Пирсона (для данных с нормальным распределением) или Спирмена (в противном случае). Сравнение показателей в четырех группах было проведено с помощью дисперсионного анализа (ANOVA Фишера для данных с нормальным распределением, ANOVA Крускала – Уоллиса в обратном случае). Для попарного сравнения был использован постантеприорный анализ (ANOVA *post-hoc*). Дисперсионный анализ был выполнен с помощью пакета *ggstatsplot*. Для снижения риска ложноположительного решения об отклонении нулевой гипотезы использована поправка Бенджамини – Хохберга. Для оценки влияния предполагаемых факторов риска (возраст, пол, сниженная плотность печени по данным первичной КТ, повышенные показатели АЛТ и/или АСТ) на тяжесть поражения легких в динамике использовался многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для данного исследования из 139 590 пациентов были отобраны результаты обследования 515 пациентов (*рис. 1*). Из них 198 мужчин (38,4%) и 317 женщин (61,6%),

- **Рисунок 1.** Схематическое изображение формирования выборки
- **Figure 1.** Schematic representation of the study



медиана возраста составила 47 лет (от 18 до 91 года). Средний интервал между исследованиями в 1–2-й группах составил 14 дней, в 3-й – 7 дней, в 4-й – 14 дней.

По причине ошибок алгоритма сегментации из анализа были исключены 16 пациентов, после чего были сформированы группы сравнения. Характеристика групп представлена в *табл. 2*.

● **Таблица 2.** Клинические характеристики пациентов отобранных групп

● **Table 2.** Clinical characteristics of the study groups

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Всего пациентов, n	206	250	44	15
Включено в анализ, n	194	246	44	15
Ж., n (%)	126 (64,9)	154 (62,6)	27 (61,4)	6 (40)
М., n (%)	68 (35,1)	92 (37,4)	17 (36,6)	9 (60)
Возраст, лет	39,5 [32; 50]	49,5 [38; 59]	55,8 ± 12,1	60,6 ± 15,3
АЛТ, Ед/л	20,1 [15,1; 30,9]	22 [15; 34,15]	28,75 [17,85; 44,9]	19 [13,8; 29,6]
АСТ, Ед/л	22,9 [19; 27,9]	24,1 [19,9; 30,35]	32,1 [24,35; 45,45]	23,9 [22,45; 30,4]
Плотность печени при первичной КТ, НУ	53,5 [44,3; 58,6]	47,5 [39,95; 54,9]	45,7 ± 11,26	38,94 [35,1; 45,2]
Плотность печени при КТ в динамике, НУ	52,4 [44,75; 58,95]	48 [41,4; 54,8]	46,7 [40,1; 53]	37,56 ± 11
Плотность печени < 40 НУ (первичная КТ)				
Всего пациентов, n (%)	31 (16,0)	62 (25,2)	13 (29,5)	10 (66,7)
Ж., n (%)	16 (51,6)	28 (45,2)	6 (46,2)	5 (50)
М., n (%)	15 (48,4)	34 (54,8)	7 (53,8)	5 (50)
Возраст, лет	45 ± 11,3	52 ± 11,6	52,1 ± 11,8	66,7 ± 13,5
АЛТ, Ед/л	33 [23; 57,4]	30,25 [23,6; 47,5]	39,4 [30,5; 44,6]	25,2 ± 17
АСТ, Ед/л	27 [23; 43]	29,3 [22,4; 38,9]	37 [26; 45,7]	28,7 ± 11,9
Плотность печени < 40 НУ (повторная КТ)				
Всего пациентов, n (%)	27 (13,9)	53 (21,5)	11 (25)	7 (46,7)
Ж., n (%)	14 (51,9)	20 (37,7)	5 (45,5)	1 (14,3)
М., n (%)	13 (48,2)	33 (63,3)	6 (54,6)	6 (85,7)
Возраст, лет	42 ± 11,8	52,6 ± 10,8	58,6 ± 11,4	54,7 ± 13,2
АЛТ, Ед/л	29 [21,15; 51,45]	30 [22,8; 43]	37,2 ± 12,8	28,5 ± 11,8
АСТ, Ед/л	25 [21; 32,55]	28,1 [22,2; 36,5]	38,9 ± 15,1	24,9 ± 6,3

Встречаемость сниженной плотности печени в дебюте COVID-19 составила 23,2%, в разгаре COVID-19 – 19,6%.

При оценке корреляции между показателями АЛТ и АСТ и изменением плотности печени в динамике достоверной связи не выявлено (коэффициент корреляции Спирмена: для АЛТ – 0,027, p-value = 0,54; для АСТ – 0,004, p-value = 0,9).

При сравнении между группами по возрасту статистически значимые различия выявлены между всеми группами (p-value < 0,001), кроме пары 3-й и 4-й групп (p-value = 0,47).

Показатели плотности печени по данным первичной КТ (*рис. 2*) также достоверно различаются во всех группах (p-value < 0,001), за исключением 2-й и 3-й групп, между которыми статистически значимой разницы не выявлено (p-value = 0,63).

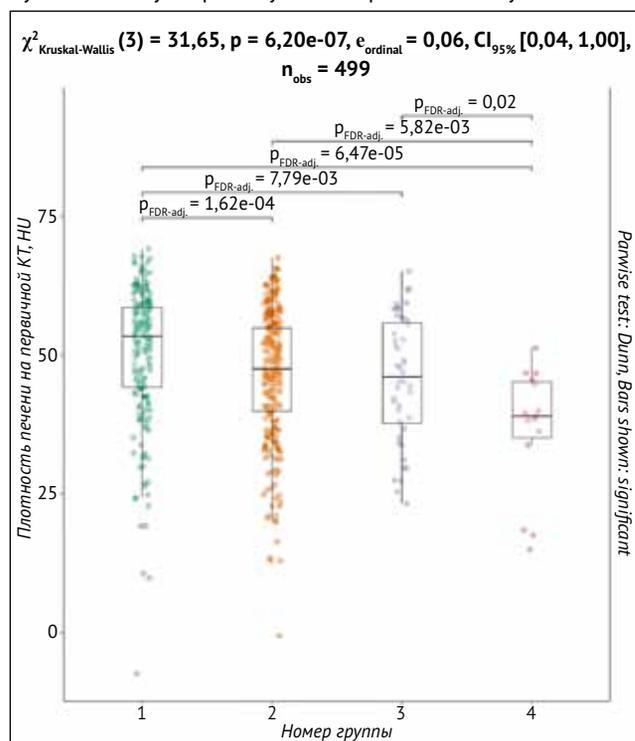
Показатели плотности печени по данным КТ в динамике (*рис. 3*) также не различаются в 2-й и 3-й группах (p-value = 0,34) и в паре 3-й и 4-й групп (p-value = 0,05) в отличие от сравнения всех оставшихся групп (p-value < 0,001).

При сравнении показателей изменения плотности печени в динамике достоверной разницы между группами не выявлено (тест Крускала – Уоллиса: p-value = 0,54).

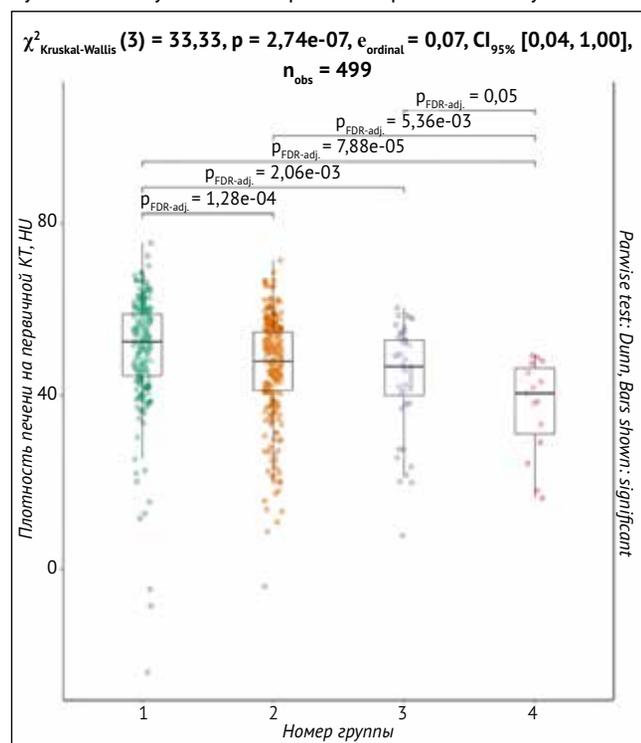
Для всех трех групп сравнения возраст старше 60 лет взаимосвязан с развитием поражения легких. Для поражения легких до 25% (КТ1) в 2-й группе ОШ 1,04 (95% ДИ 1,02–1,06), p-value < 0,001. Для поражения легких от 25 до 50% (КТ2) в 3-й группе ОШ 1,08 (95% ДИ

● **Рисунок 2.** Результаты дисперсионного анализа групп сравнения по плотности печени на первичной КТ с post-hoc-анализом

● **Figure 2.** Analysis of variance results of comparison groups by liver density on primary CT with post-hoc-analysis



● **Рисунок 3.** Результаты дисперсионного анализа групп сравнения по плотности печени на повторной КТ с post-hoc-анализом
 ● **Figure 3.** Analysis of variance results of comparison groups by liver density on follow-up CT with post-hoc-analysis



1,05–1,11), p-value < 0,001. Для тяжелого поражения легких (КТ3) у пациентов 4-й группы определено ОШ 1,1 (95% 1,06–1,15), p-value < 0,001.

Помимо этого, у пациентов с более высокими показателями АСТ было больше шансов иметь по данным повторной КТ ОГК степень поражения легких от 25 до 50% (КТ2) – ОШ 8,05 (95% ДИ 2,7–23,98), p-value < 0,001.

Пациенты с низкими показателями плотности печени по данным первого исследования КТ ОГК имели больше шансов тяжелого поражения легких при КТ в динамике – ОШ 6,9 (95% ДИ 2,06–23,07), p-value = 0,002.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования определено, что у пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией с низкой плотностью печени при первичном КТ ОГК чаще развивается тяжелое поражение легких при исследовании в динамике (ОШ 6,9; p-value = 0,002). При этом повышение АЛТ и АСТ не связано со снижением плотности печени.

В ранее опубликованных исследованиях снижение плотности печени во время COVID-19 объяснялось ее поражением различными факторами: непосредственно вирус, прием лекарственных препаратов и пр. [14, 15]. Исходя из этого, мы предполагали, что изменения показателя плотности печени будут коррелировать с повышением степени поражения легких в динамике. Тем не менее полученные нами данные не подтверждают наличие такой связи.

Нами определено, что при наличии сниженной плотности печени при первичном исследовании риск развития тяжелого поражения легких в динамике значимо повышается. Известно, что с повышением степени поражения легочной ткани по шкале КТ 0–4 увеличивается риск летального исхода. Так, для КТ-4 он в три раза выше, чем для КТ-0 [16]. Так как эти изменения печени в т. ч. сопровождают заболевания, обусловленные метаболическим синдромом, появляется возможность провести связь между коморбидными метаболическими состояниями и развитием осложнений при COVID-19. Наличие такой связи подтверждает ряд авторов [17].

P. Lei в своем исследовании определил, что при анализе КТ верхнего этажа брюшной полости у больных с COVID-19 снижение плотности печени встречается более чем в ¼ случаев. В нашем исследовании часть пациентов со сниженной плотностью печени не превысила ½ выборки. При этом частота встречаемости сниженной плотности печени существенно повышается при более тяжелом течении COVID-19, что не противоречит данным литературы [18]. Однако в приведенных исследованиях либо отрицается наличие предшествующих изменений печени, либо отсутствует подобная информации.

Показано, что в группе больных COVID-19 с отрицательной динамикой в поражении легких по данным КТ ОГК выявляется большее число больных с низкой плотностью печени [19, 20]. Однако, по нашим данным, нет статистически значимых различий в показателе изменения плотности печени между группами с развитием пневмонии разной степени. Такое несоответствие может быть обусловлено большой разницей объема выборки (27 vs. 499), а также использованием соотношения плотности печени к плотности селезенки для определения сниженной плотности печени.

В нашем исследовании было определено, что вероятность наличия сниженной плотности печени у мужчин с тяжелым течением COVID-19 выше, чем у женщин, что отмечалось и в других работах [2]. В соответствии с указанными данными появляется возможность выделить отдельную группу риска среди мужского населения.

Нами отмечено отсутствие корреляция между показателями плотности печени в динамике и повышением АЛТ и АСТ. Исследователи показывают, что повышение значений трансаминаз ассоциировано с повышением риска тяжелого течения и повышением смертности от COVID-19 [21]. С другой стороны, Y. Zhang в своем исследовании не выявил связи между увеличением трансаминаз и наличием SARS-CoV-2, что подтверждается полученными нами данными [22]. Также некоторые авторы ставят под сомнение важность клинического значения изменения уровня трансаминаз [23].

Наше исследование подтверждает важность выявления признаков метаболического синдрома у пациентов с COVID-19, в частности выявления сниженной плотности печени по данным КТ ОГК. Важно отметить, что метаболически ассоциированная жировая болезнь печени присутствует у большинства пациентов, страдающих ожирением, что также связано с более тяжелым течением COVID-19 [24, 25].

ОГРАНИЧЕНИЯ

В проведенном нами исследовании имеется ряд ограничений. Использование региональной шкалы «КТ-0 – КТ-4» с визуальной полуколичественной оценкой степени поражения легочной паренхимы ограничивает обобщаемость полученных результатов на международном уровне. Наличие строгого порога сниженной плотности печени в 40 HU также вносит свои ограничения в полученные результаты. Вероятно, более гибкие пороговые значения привели бы к некоторым изменениям в полученных данных в виде увеличения количества пациентов со сниженной плотностью печени. Также к ограничениям мы относим небольшие выборки 3-й, 4-й групп относительно 1-й, 2-й.

ВЫВОДЫ

Изначально сниженная КТ-плотность печени может стать важным и, главное, достоверным фактором для оценки риска развития распространенного поражения легких при COVID-19 и более тяжелого течения болезни. В соответствии с полученными нами данными и результатами приведенных исследований становится очевидной необходимость выделения группы высокого риска развития осложнений у больных с COVID-19 для верной стратификации рисков, более внимательного подхода к ведению и подбору препаратов.



Поступила / Received 10.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

Список литературы / References

1. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.
2. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0241955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>.
3. Leung JM, Niihura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2002108. <https://doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>.
4. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1295–1301. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.017>.
5. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(6):1193–1194. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
6. Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1469–1479.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.027>.
7. Madan K, Rastogi R, Bhargava R, Dagar V, Singla V, Sahu A et al. Is fatty liver associated with increased mortality and morbidity in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia? *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(5):1320–1327. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.013>.
8. Parlak S, Çivgin E, Beşler MS, Kayipmaz AE. The effect of hepatic steatosis on COVID-19 severity: Chest computed tomography findings. *Saudi J Gastroenterol.* 2021;27(2):105–110. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_540_20.
9. Шумская ЮФ, Ахмедзянова ДА, Мнацаканян МГ. Снижение рентгеновской плотности печени как потенциальный предиктор тяжелого течения COVID-19: ретроспективное когортное исследование. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):351–356. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202251>.
10. Гончар АП, Шумская ЮФ, Мнацаканян МГ, Блохин ИА, Захарова ДК, Решетников РВ и др. Влияние COVID-19 на плотность печени, по данным компьютерной томографии: ретроспективное когортное исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(3):103–109. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-3-103-109>.
11. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Translation to Russian. *Digital Diagnostics.* 2021;2(2):119–169. <https://doi.org/10.17816/DD70821>.
12. Кульберг НС, Елизаров АБ, Новик ВП, Гомболевский ВА, Гончар АП, Босин ВЮ и др. Автоматическое пакетное определение рентгеновской плотности печени для выявления субклинических заболеваний печени. *Радиология – практика.* 2020;3(3):50–61. Режим доступа: <https://www.radp.ru/jour/article/view/101>.
13. Kulberg NS, Elizarov AB, Novic VP, Gombolevskiy VA, Gonchar AP, Bosin VYu et al. Automatic Batch Determining Radioattenuation of the Liver to Detect Subclinical Liver Cases. *Radiology – Practice.* 2020;3(3):50–61. (In Russ.) Available at: <https://www.radp.ru/jour/article/view/101>.
14. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021.
15. Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2020;26(32):4753–4762. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i32.4753>.
16. Мнацаканян МГ, Погромов АП, Лишута АС, Фомин ВВ, Волкова ОС, Ташчан ОВ и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):427–430. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200733>.
17. Mnatzakanyan MG, Pogromov AP, Lishuta AS, Fomin VV, Volkova OS, Tashchyan OV et al. Liver and COVID-19: possible mechanisms of damage. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(4):427–430. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200733>.
18. Morozov SP, Chernina VYu, Blokhin AI, Gombolevskiy VA. Chest computed tomography for outcome prediction in laboratory-confirmed COVID-19: A retrospective analysis of 38,051 cases. *Digital Diagnostics.* 2020;1(1):27–36. <https://doi.org/10.17816/DD46791>.
19. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
20. Lei P, Zhang L, Han P, Zheng C, Tong Q, Shang H et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int.* 2020;14(5):733–742. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
21. Guler E, Unal NG, Cinkooglu A, Savas R, Kose T, Pullukcu H et al. Correlation of liver-to-spleen ratio, lung CT scores, clinical, and laboratory findings of COVID-19 patients with two consecutive CT scans. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(4):1543–1551. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02805-y>.
22. Ревишвили АШ, Кармазановский ГГ, Шантаревич МЮ, Замятина КА, Сташків ВІ, Курочкіна АІ і др. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020;25(3):72–87. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>.
23. Revishvili AS, Karmazanovsky GG, Shantarevich MYu, Zamyatina KA, Stashkiv VI, Kurochkina AI et al. Characteristics of the liver parenchyma according to the native CT examinations data at the stages of COVID-19 treatment. *Annals of HPB Surgery.* 2020;25(3):72–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>.
24. Ali N, Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(10):879–884. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1794812>.
25. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int.* 2020;40(9):2095–2103. <https://doi.org/10.1111/liv.14455>.
26. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(6):529–530. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4).
27. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73(2):451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
28. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clinical Obesity.* 2020;10(6):e12403. <https://doi.org/10.1111/cob.12403>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Ф. Шумская, А.П. Гончар, М.Г. Мнацаканян, Ю.А. Васильев
 Концепция и дизайн исследования – Ю.Ф. Шумская, А.П. Гончар, М.Г. Мнацаканян, Ю.А. Васильев
 Написание текста – Ю.Ф. Шумская, А.П. Гончар, И.А. Блохин
 Сбор и обработка материала – Ю.Ф. Шумская, А.П. Гончар, Р.В. Решетников
 Обзор литературы – Ю.Ф. Шумская, А.П. Гончар
 Перевод на английский язык – И.А. Блохин
 Анализ материала – Ю.Ф. Шумская, Р.В. Решетников, И.А. Блохин
 Статистическая обработка – Ю.Ф. Шумская, Р.В. Решетников
 Редактирование – Ю.Ф. Шумская, А.П. Гончар, М.Г. Мнацаканян, И.А. Блохин
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.Г. Мнацаканян, Р.В. Решетников, Ю.А. Васильев

Contribution of authors:

Concept of the article – Yuliya F. Shumskaya, Anna P. Gonchar, Marina G. Mnatsakanyan, Yuriy A. Vasilev
 Concept and design of the study – Yuliya F. Shumskaya, Anna P. Gonchar, Marina G. Mnatsakanyan, Yuriy A. Vasilev
 Text preparation – Yuliya F. Shumskaya, Anna P. Gonchar, Ivan A. Blokhin
 Collection and processing of material – Yuliya F. Shumskaya, Anna P. Gonchar, Roman V. Reshetnikov
 Literature review – Yuliya F. Shumskaya, Anna P. Gonchar
 Translation into English – Ivan A. Blokhin
 Material analysis – Yuliya F. Shumskaya, Roman V. Reshetnikov, Ivan A. Blokhin
 Statistical analysis – Yuliya F. Shumskaya, Roman V. Reshetnikov
 Editing – Yuliya F. Shumskaya, Anna P. Gonchar, Marina G. Mnatsakanyan, Ivan A. Blokhin
 Approval the final version of the article – Marina G. Mnatsakanyan, Roman V. Reshetnikov, Yuriy A. Vasilev

Соответствие принципам этики: в соответствии с ретроспективным форматом исследования информированное согласие пациентов не требовалось. Проведение исследования согласовано с независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов (РО РРОП).

Adherence to ethical standards: in accordance with the retrospective study design, informed consent from patients was not required. The study was approved by the independent ethics committee of the Moscow Regional Branch of the Russian Society of Radiology.

Информация об авторах:

Шумская Юлия Федоровна, младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8521-4045>; shumskayayf@zdrav.mos.ru.

Гончар Анна Павловна, младший научный сотрудник сектора исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5161-6540>; a.gonchar@nrcmr.ru

Мнацаканян Марина Генриковна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской клинической больницы №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9337-7453>; mnatsakanyan08@mail.ru

Блохин Иван Андреевич, начальник сектора исследований в лучевой диагностике, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; blokhinIA@zdrav.mos.ru

Решетников Роман Владимирович, к.физ.-мат.н., начальник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9661-0254>; r.reshetnikov@nrcmr.ru

Васильев Юрий Александрович, к.м.н., директор, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>; VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Yuliya F. Shumskaya, Junior Researcher at Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Petrovka St., Bldg. 1, Moscow, 127051, Russia; Assistant, Chair of Hospital Therapy No. 1, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8521-4045>; shumskayayf@zdrav.mos.ru

Anna P. Gonchar, Junior Researcher at Medical Research Department, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Petrovka St., Bldg. 1, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5161-6540>; a.gonchar@nrcmr.ru

Marina G. Mnatsakanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Head of the Department of Gastroenterology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9337-7453>; mnatsakanyan08@mail.ru

Ivan A. Blokhin, Head of Diagnostic Imaging Research Subdivision, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Petrovka St., Bldg. 1, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; blokhinIA@zdrav.mos.ru

Roman V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Physical and Mathematical), Department Head of Medical Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Petrovka St., Bldg. 1, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9661-0254>; r.reshetnikov@nrcmr.ru

Yuriy A. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), CEO of Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Petrovka St., Bldg. 1, Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>; VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени и риск злокачественных новообразований

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

М.И. Сыровенко , <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>, mariapli@yandex.ru

Т.С. Кролевец, <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>, mts-8-90@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1

Резюме

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и метаболически ассоциированной болезни печени (МАЖБП) растет во всем мире. Переход к новой терминологии (МАЖБП) позволяет не только сделать акцент на «метаболическом» генезе этой патологии, но и учесть другие факторы, влияющие на повреждение гепатоцитов, такие как употребление алкоголя в низких дозах, вирусные и токсические поражения печени. В настоящее время ожирение является патологией, распространенность которой растет параллельно с МАЖБП и приводит к увеличению встречаемости различных неинфекционных заболеваний. Большинство смертей у пациентов с НАЖБП/МАЖБП обусловлены, во-первых, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, во-вторых, злокачественными новообразованиями как органов пищеварения (печень, кишка, пищевод, желудок и поджелудочная железа), так и других локализаций (рак почки у мужчин, рак молочной железы у женщин) и, в-третьих, развитием печеночных осложнений (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК). Учитывая пандемический рост МАЖБП и ее связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением, вопрос о том, как правильно курировать пациентов с коморбидной патологией, чтобы уменьшить риски, является своевременным и весьма актуальным. Данный обзор подготовлен с целью систематизации имеющихся литературных данных в отношении ассоциации НАЖБП/МАЖБП и риска злокачественных новообразований. Проведен литературный поиск, представлены современные эпидемиологические данные распространенности МАЖБП/НАЖБП в популяции и их осложненных форм. Оценен риск формирования ГЦК с циррозом при НАЖБП и без такового. Выяснено, что тяжесть фиброза печени может быть полезным предиктором будущего риска не только неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и злокачественных новообразований различных локализаций у пациентов с НАЖБП/МАЖБП. Обсуждены возможные мишени, воздействие на которые представляется полезным для лечения и профилактики прогрессирующих форм заболевания. Одной из возможных терапевтических молекул являются эссенциальные фосфолипиды, которые в настоящее время включены в согласительные документы по курации пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, фиброз, стеатоз, гепатоцеллюлярная карцинома, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Ливзан МА, Сыровенко МИ, Кролевец ТС. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск злокачественных новообразований. *Медицинский совет*. 2023;17(18):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-355>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of malignant tumors

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

Maria I. Syrovenko , <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>, mariapli@yandex.ru

Tatiana S. Krolevets, <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>, mts-8-90@mail.ru

Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic associated liver disease (MAFLD) is growing worldwide. A new terminology (MAFLD) allows us not only to focus on the “metabolic” genesis of this pathology, but also to take into account other factors affecting damage to hepatocytes, such as alcohol consumption in low doses, viral and toxic hepatitis. Currently, obesity is a pathology, that is growing with MAFLD and causes of various non-communicable diseases. Most deaths in patients with NAFLD/MAFLD are caused, firstly, by adverse cardiovascular events, secondly, by malignant tumors of both the digestive organs (liver, intestine, esophagus, stomach and pancreas) and other localizations (kidney cancer in men, breast cancer in women) and, thirdly, by development of hepatic complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma – HCC). Because of the pandemic growth of MAFLD and its association with cardiovascular diseases and obesity, the question about properly clinical management of patients suffered from comorbid pathology to reduce the risks of deaths is timely and very relevant. This review has been prepared to systematize the available literature dates about association of NAFLD/MAFLD with the malignant tumors. A literature searches were conducted, modern epidemiological dates about the prevalence of NAFLD/MAFLD in the population and their complicated forms were presented. The risk of HCC formation both with and without cirrhosis in NAFLD

was assessed. It was found that the severity of liver fibrosis can be useful predictor of the future risk of not only the adverse cardiovascular events, but also the malignant tumors in patients with NAFLD/MAFLD. Possible targets for treatment were discussed, the impact on which is useful for the treatment and prevention of progressive forms of the disease. One of the possible therapeutic molecules is essential phospholipids, which are currently included in the consent documents for the management of patients with NAFLD.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, fibrosis, steatosis, hepatocellular carcinoma, essential phospholipids

For citation: Livzan MA, Syrovenko MI, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of malignant tumors. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-355>.

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

ВВЕДЕНИЕ

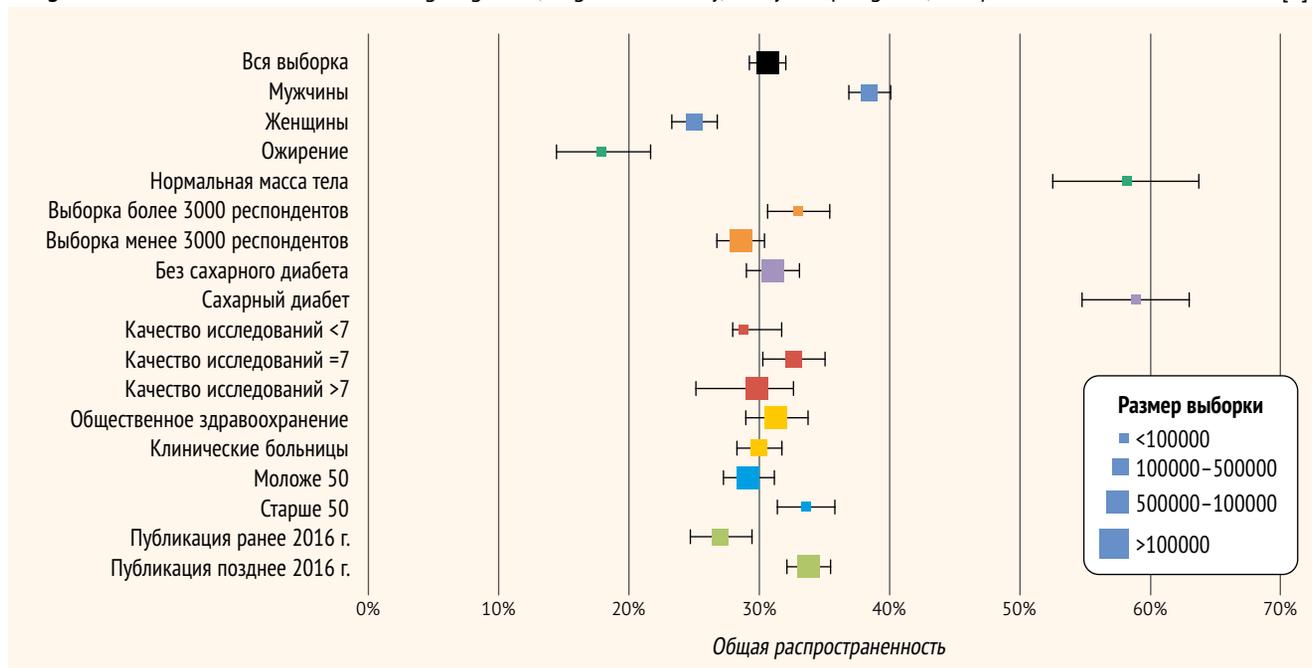
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных причин хронических заболеваний печени во всем мире [1]. Согласно эпидемиологическим данным, высокая заболеваемость с трендом увеличения в последние десятилетия обусловлена прежде всего широким распространением факторов риска (рис. 1) [2]. Так, метаанализ, включивший 92 исследования за период с 1990 по 2019 г., продемонстрировал, что общая глобальная распространенность НАЖБП увеличилась за анализируемый период с 25,26 до 30,05%. Самая высокая встречаемость зафиксирована в Латинской Америке – 44,37% (30,66–59,00%), далее на Ближнем Востоке и в Северной Африке (36,53; 28,6–45,22%), при этом в Южной Америке наблюдался самый быстрый прирост – 2,7% в год, за ней следует Европа – 1,1%. Среди когорты пациентов с НАЖБП, у которых диагноз был поставлен без биопсии печени, суммарный коэффициент смертности на 1 000 человек в год составил 12,60 (6,68–23,67) от всех причин, среди

которых 4,20 (1,34–7,05) от сердечно-сосудистых заболеваний, 2,83 (0,78–4,88) от внепеченочных онкологических заболеваний и 0,92 (0,00–2,21) от печеночных осложнений [3]. Согласно анализу распространенности НАЖБП в России, опубликованному в 2023 г., заболеваемость этой патологией печени выросла за 8 лет с 22,4 до 27,6%. Несмотря на то что заболеваемость вирусными гепатитами снижается, остается высокой распространенность неалкогольной болезни печени, а следовательно, растет и вклад в развитие цирроза печени и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциномы со стороны метаболически ассоциированных поражений печени [4].

Оценка приоритетности метаболических нарушений в формировании прогрессирования НАЖБП позволила в 2021 г. выделить новую дефиницию жировой болезни печени как ожирение печени, ассоциированное с метаболической дисфункцией, или метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, *англ.* Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease) [5, 6]. Такой подход в отличие от НАЖБП не исключает других

● **Рисунок 1.** Распространенность НАЖБП в зависимости от пола, степени ожирения, размера выборки исследования и наличия сахарного диабета [2]

● **Figure 1.** Prevalence of NAFLD according to gender, degree of obesity, study sampling size, and presence of diabetes mellitus [2]



причинных факторов жировой дистрофии печени и позволяет сосредоточиться на базовом «метаболическом» генезе развития и прогрессирования заболевания. Критериями постановки диагноза «МАЗБП» является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточной массой тела/ожирением, наличием СД2, а при нормальной массе тела – с двумя или более признаками метаболических нарушений [5]. Вместе с тем пациенты с МАЗБП в сравнении с НАЖБП имеют худший прогноз выживаемости, что связано с возможным сочетанным поражением печени [7].

Исследование Grace En Hui Lim et al., сравнивающих распространенность МАЗБП и НАЖБП, выявило наиболее высокую распространенность МАЗБП в сравнении с НАЖБП. Более 80% исследуемых соответствовали критериям как МАЗБП, так и НАЖБП, при этом не было существенной разницы в возрасте, однако пациенты с МАЗБП чаще были мужского пола и имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом [8].

Актуальность всестороннего изучения НАЖБП обусловлена не только высокой распространенностью заболевания и влиянием на течение коморбидной патологии,

но и более высоким в сравнении с популяцией лиц без НАЖБП уровнем смертности, ассоциированной как с прогрессированием патологии печени, так и сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями [9, 10]. Данный обзор подготовлен с целью систематизации имеющихся литературных данных в отношении ассоциации НАЖБП/МАЗБП и злокачественных новообразований.

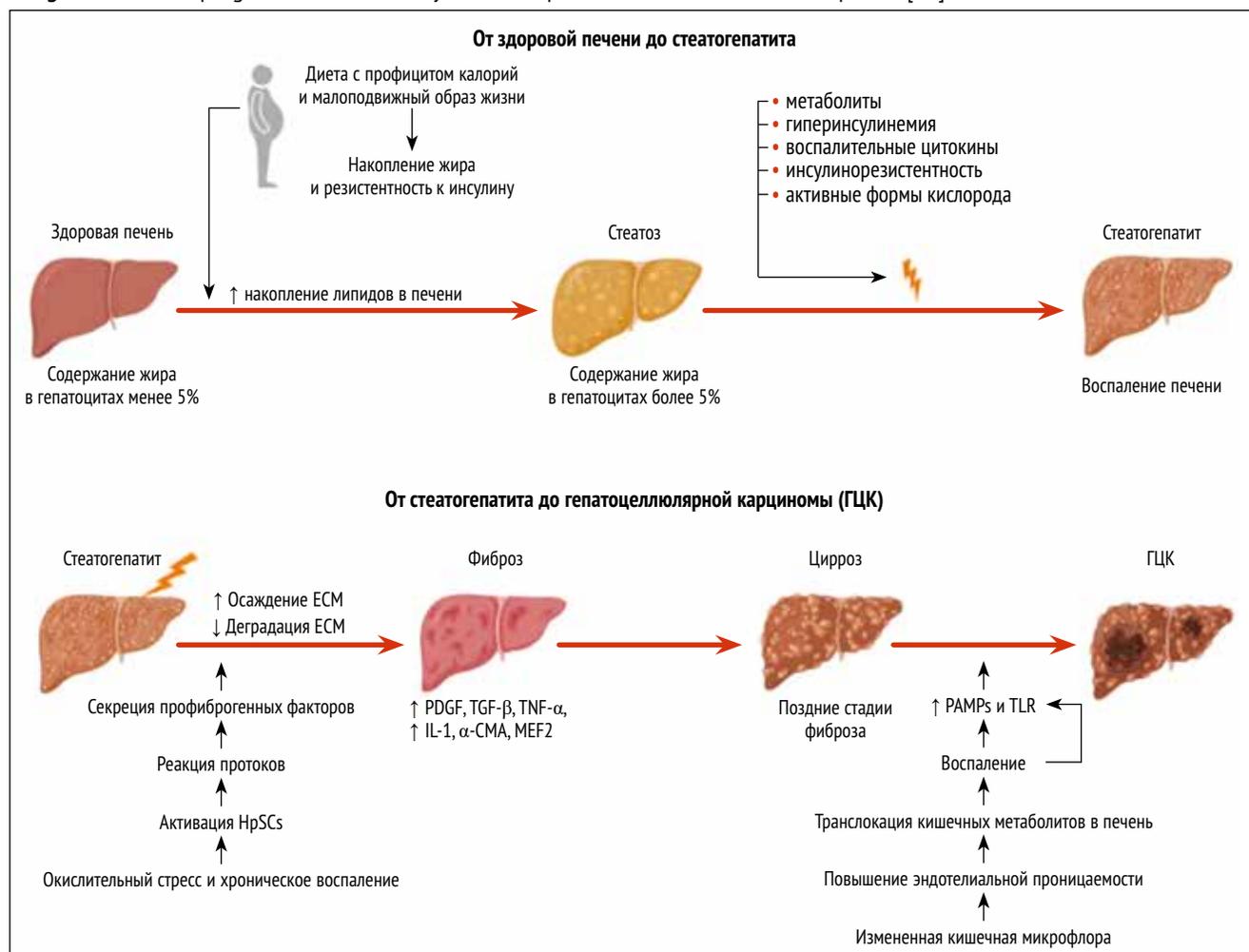
НАЖБП И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

НАЖБП стала самой быстрорастущей причиной ГЦК в западных странах за последние два десятилетия [11–14]. Характер течения заболевания с возможностью прогрессирования от стеатоза к стеатогепатиту, риск формирования фиброза и его прогрессирования до цирроза подразумевает дополнительные риски по формированию и ГЦК (рис. 2) [15–17].

Частота ГЦК в 12 раз выше у пациентов с тяжелым стеатогепатитом, и большинство случаев приходится на пожилых мужчин с метаболическим синдромом [17]. Интересно, что ГЦК в исходе МАЗБП может возникать и при отсутствии фиброза и цирроза [18]. По данным В. Perumpail et al., стеатоз переходит в фиброз и цирроз,

● **Рисунок 2.** Прогрессирование заболевания от здоровой печени до гепатоцеллюлярной карциномы [17]

● **Figure 2.** Disease progression from healthy liver to hepatocellular carcinoma development [17]



минуя другие стадии, у 24% пациентов, а у 2% стеатоз переходит в гепатоцеллюлярную карциному [19].

Переход стеатогепатоза в стеатогепатит с последующим развитием фиброза и цирроза ассоциирован с генетической аберрацией в гене PNPLA3. Мутация I148M в данном гене вызывает нарушение метаболизма триглицеридов [20]. Метаанализ девяти исследований с участием 2 937 пациентов установил, что PNPLA3 является независимым фактором риска развития ГЦК у пациентов с циррозом [21].

Последние эпидемиологические данные демонстрируют, что самый высокий процент встречаемости ГЦК в исходе НАЖБП наблюдался в Юго-Восточной Азии, а самый низкий – в Северной и Южной Америке (рис. 3). Пациенты с ГЦК в исходе НАЖБП были старше, имели более высокий ИМТ и больше сопутствующих метаболических заболеваний (ожирение, дислипидемия, сахарный диабет), чем пациенты с ГЦК, вызванной другими причинами. Кроме того, только 33% пациентов с ГЦК имели установленный ранее диагноз «НАЖБП» и проходили лечение по сравнению с 56% пациентов с ГЦК, вызванной другими причинами [22]. Ожирение является независимым фактором риска не только возникновения ГЦК у пациентов с НАЖБП, но и смертности от этого злокачественного новообразования печени [23].

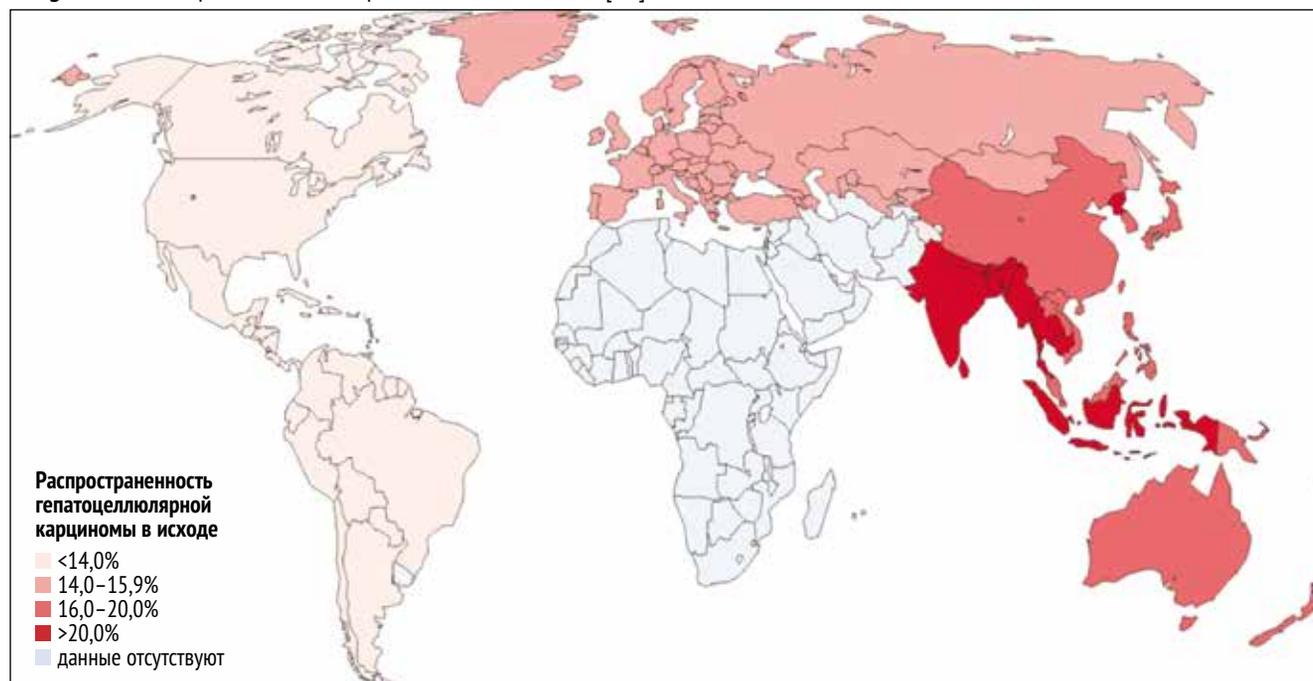
По данным R. Pinyol et al., в 43% случаев у лиц с ГЦК в исходе МАЖБП по результатам гистологического исследования присутствует малоинвазивное повреждение гепатоцитов. То есть у таких пациентов наблюдаются менее серьезные нарушения функционального состояния гепатоцитов, чем у пациентов с ГЦК, связанной с вирусным гепатитом С, о чем свидетельствуют более высокий уровень сывороточного альбумина, более низкий уровень сывороточного билирубина и более низкая частота асцита,

а размер опухоли, как правило, больше, чем при ГЦК, в исходе других хронических заболеваний печени [24]. Аналогичные результаты были получены итальянскими учеными, которые в своей работе приходят к выводу, что пациенты с НАЖБП имеют менее агрессивные формы ГЦК (опухоль меньших размеров, реже метастазирование) по сравнению с пациентами без МАЖБП или сочетанных поражений печени [25]. Тем не менее важной особенностью ГЦК у пациентов с МАЖБП является наличие коморбидности у больных с таким диагнозом. Одним из таких состояний является значительное употребление алкоголя. S. Yamatiga в своем исследовании предложил в качестве критериев значительного употребления алкоголя использовать следующие: потребление более трех доз алкоголя в день у мужчин и более двух в день у женщин или более пяти доз алкоголя в течение 2 ч у мужчин и более четырех в течение 2 ч у женщин с учетом, что одна доза алкоголя эквивалентна 18 г чистого этанола. Исследователи утверждают, что даже умеренное потребление алкоголя было связано с увеличением распространенности прогрессирующего фиброза у пациентов с МАЖБП [26]. Аналогичное исследование, оценивавшее 86 пациентов с МАЖБП, подтвержденной биопсией печени, и употреблением алкоголя, выявило, что употребление алкоголя было связано с прогрессирующим фиброзом, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [27].

НАЖБП И РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Эпидемиологические данные, основанные на наблюдении 352 911 человек с НАЖБП/МАЖБП, демонстрируют ассоциацию с ЗНО других локализаций по 10 из 24 исследованных локализаций опухолей, таких как тело матки

- **Рисунок 3.** Распространенность гепатоцеллюлярной карциномы в мире [21]
- **Figure 3.** Global prevalence of hepatocellular carcinoma [21]



(2,36, 1,99–2,80), желчный пузырь (2,20, 1,14–4,23), печень (1,81, 1,43–2,28), почки (1,77, 1,49–2,11), щитовидная железа (1,69, 1,20–2,38), пищевод (1,48, 1,25–1,76), поджелудочная железа (1,31, 1,10–1,56), мочевой пузырь (1,26, 1,11–1,43), молочная железа (1,19, 1,11–1,27), колоректальный рак (1,14, 1,06–1,23). Встречаемость рака печени, пищевода, поджелудочной железы, толстой кишки, а также рака мочевого пузыря и меланомы была выше у мужчин, а ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких выше у женщин [28]. Другой метаанализ исследований, опубликованных в период с 1996 г. по январь 2020 г., показал, что НАЖБП была связана с высоким риском колоректального рака, холангиокарциномой и другими видами рака, включая рак молочной железы, желудка, поджелудочной железы, предстательной железы и пищевода [29].

НАЖБП/МАЖБП и колоректальный рак

Ежегодно регистрируется более 1,8 млн новых случаев КРР [30, 31]. В крупнейшем исследовании, проведенном в Европе (Австрия), с включением 1 211 пациентов, подвергшихся колоноскопии, частота выявления аденом была выше у пациентов с НАЖБП (243/367 против 107/236 у мужчин; 94/265 против 78/343 у женщин). Высокая распространенность тубулярных аденом (127/367 против 56/236) и КРР (6/367 против 1/236) наблюдалась у мужчин с НАЖБП [32]. S. Hwang доказал, что НАЖБП связана с трехкратным повышением риска развития аденом толстой кишки [33]. Этот вывод был подтвержден в ретроспективном когортном исследовании 5 517 корейских женщин, где двукратное увеличение заболеваемости аденоматозными полипами и трехкратное увеличение риска КРР было обнаружено у пациентов с НАЖБП по сравнению с контролем. Однако наличие НАЖБП не влияет на прогноз КРР после его диагностирования, и в частности на рецидив заболевания во время последующего наблюдения [34].

К факторам риска КРР, которые невозможно модифицировать, относят возраст, пол и семейный анамнез [35], а к модифицируемым – курение, употребление алкоголя и метаболические дисфункции, такие как ожирение, СД2, гипертония и дислипидемия [36]. Интересным представляется исследование S. Fukunaga et al., которые при сравнении распространенности КРР у пациентов с НАЖБП и МАЖБП пришли к выводу, что именно МАЖБП является независимым фактором риска КРР, учитывая его «метаболическую» направленность и тот факт, что диагноз «МАЖБП» не зависит от употребления алкоголя, который также является фактором риска развития КРР. К тем же выводам пришли и другие корейские исследователи. Они доказали, что самая высокая распространенность КРР была в группе МАЖБП с сопутствующими заболеваниями печени, такими как алкогольная болезнь печени и вирусный гепатит С [37].

Результаты исследований позволили выявить, что у пациентов с ожирением чаще выявляется КРР на поздней стадии (II или III) и с большим количеством метастазов в лимфатических узлах ($N > 3$) [38]. Метаанализ

16 проспективных когортных исследований, в которых приняли участие 58 917 пациентов, показал, что ожирение до постановки диагноза «КРР» было связано с повышением риска смерти на 25% [39].

Метаанализ, в который были включены четырнадцать исследований, показал, что встречаемость колоректальных новообразований возрастала по мере прогрессирования МАЖБП. Исследователи считают, что пациентам с фиброзом необходимо проведение колоноскопии для раннего выявления колоректальных опухолей и увеличения продолжительности жизни [40]. Важно отметить, что КРР чаще встречается у пациентов с НАСГ по сравнению со стеатозом (51,0% против 25,6%). НАСГ в исследовании показал себя как независимый фактор риска развития тубулярных аденом и интраэпителиальной неоплазии после корректировки на демографический и метаболический факторы риска [41].

НАЖБП/МАЖБП и рак желудка

Другой локализацией ЗНО органов пищеварения с ассоциацией с НАЖБП является рак желудка. Данные шести исследований, оценивающих риск развития рака желудка при НАЖБП, продемонстрировали положительную корреляцию между двумя этими состояниями [42]. Вероятно, что сходные пути онкогенеза играют определенную роль в развитии этих видов рака желудочно-кишечного тракта.

НАЖБП/МАЖБП и рак щитовидной железы

R. Xiao выявил тесную связь между НАЖБП и более частым выявлением метастазов в лимфатических узлах, более высокой частотой мутации BRAF V600E и более поздней стадией по TNM у женщин с папиллярным раком щитовидной железы [43].

НАЖБП/МАЖБП и рак молочной железы

Известно, что в определенные периоды жизни женщины возрастает риск формирования и неблагоприятного течения НАЖБП. Именно поэтому при изучении распространенности различных видов ЗНО у женщин необходимо учитывать их менопаузальный статус.

Связь между риском рака молочной железы у женщин в постменопаузе и компонентами метаболического синдрома была отмечена в нескольких крупных исследованиях. При анализе двух исследовательских групп – 3 869 женщин в постменопаузе с раком молочной железы и 4 082 здоровые женщины в постменопаузе – авторы зарегистрировали более высокий неопластический риск у женщин, страдающих метаболическим синдромом (1,75; 95% ДИ 1,37–2,22). При анализе распределения случаев и контроля по отдельным компонентам метаболического синдрома соответствующие коэффициенты составили: 1,33 (95% ДИ 1,09–1,62) для диабета, 1,19 (95% ДИ 1,07–1,33) для гипертонии, 1,08 (95% ДИ 0,95–1,22) для гиперлипидемии, 1,26 (95% ДИ 1,11–1,4) для ИМТ ≥ 30 кг/м² и 1,22 (95% ДИ 1,09–1,36) для окружности талии ≥ 88 см [44]. Метаанализ 28 исследований, изучавших пациентов с НАЖБП и их образ жизни, показал, что

питание по ночам увеличивает риск набора массы тела, метаболических нарушений и рака молочной железы [45]. Ожирение связано с худшей выживаемостью пациенток с раком молочной железы. Недавно опубликованный метаанализ показал, что у женщин с раком молочной железы, страдающих ожирением, общая выживаемость снижается на 11% независимо от менопаузального статуса [46]. В исследовании 2 092 пациенток, которые получали хирургическое лечение по поводу инвазивного рака молочной железы I–III стадии, имеющиеся метаболически ассоциированные заболевания (НАЖБП в их числе) оказались основными определяющими факторами возникновения дополнительных событий, таких как смертность, наличие удаленных метастазов или локальных рецидивов. Несмотря на то что в данном исследовании каждый компонент метаболического синдрома был связан с повышенным риском рецидива рака, риск, ассоциированный с наличием четырех и более его компонентов, был самым высоким, что, вероятно, говорит об ассоциации данной локализации рака с дисметаболическими отклонениями в целом.

НАЖБП/МАЖБП и рак матки

В метаанализе с включением 85 827 пациенток 23% имели НАЖБП с риском развития рака матки на 60% выше, чем в общей популяции [43]. Ожирение является не только основным фактором риска развития рака эндометрия, но и коррелирует с худшими исходами у этих пациенток [47]. Высокий ИМТ и большая окружность талии до постановки диагноза рака связаны с более низкой выживаемостью [48]. Метаанализ 46 исследований показал, что ожирение у таких пациенток повышает риск смерти от всех причин на 34%, а от рецидива на 28% [47].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НАЖБП/МАЖБП

Несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не прекращается поиск средств, направленных на редукцию стеатоза, воспаления и фиброза. Актуальные клинические рекомендации включают модификацию характера питания, физической активности, образа жизни, а также

медикаментозное лечение [48, 49]. Одним из препаратов, рекомендованных согласительными документами, являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Их фармакологический эффект реализуется за счет способности 3-*sn*-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. Исследование Z. Gonciarz показало регресс стеатоза печени по данным биопсии печени у 53% пациентов [50]. Другие исследования показали похожие результаты по данным ультразвукового исследования [51–54]. В наблюдательном исследовании MANPOWER 2018 г., включающем 2 843 пациента со стеатозом печени и кардиометаболической коморбидностью, продемонстрировано улучшение УЗИ-картины у 69,6% пациентов после 3-месячного приема препарата и у 81,4% пациентов через 6 мес. терапии. Прием ФЛ осуществляется в дозе 1 800 мг/сут, курсами по 3–6 мес. два-три раза в год. ЭФЛ рекомендованы у пациентов с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и/или метаболической патологией (артериальная гипертензия, СД2, дислипидемия, ожирение) в качестве дополнительной терапии. Приверженность к терапии ЭФЛ и субъективная удовлетворенность лечением связаны с объективными улучшениями структуры и функции печени [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП/МАЖБП стоит расценивать как мультисистемные заболевания, поражающие не только печень. Помимо риска гепатоцеллюлярной карциномы, являющейся компонентом прогрессирования заболевания, накапливаются убедительные доказательства роли этой патологии печени в качестве независимого фактора риска злокачественных новообразований других локализаций. Тяжесть фиброза печени может быть полезным предиктором будущего риска не только неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но и злокачественных новообразований различных локализаций у пациентов с НАЖБП/МАЖБП.



Поступила / Received 30.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2023

Принята в печать / Accepted 26.09.2023

Список литературы / References

1. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Онучина ЕВ, Петрунько ИЛ, Ржавичева ОС и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру*. 2019;(3):6–10. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, Onuchina EV, Petrunko IL, Rzhavicheva OS et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doktor.Ru*. 2019;(3):6–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10>.
2. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
4. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023.25(5):313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
5. Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Бордин ДС. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(24):54–63. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63>. Vinnitskaya EV, Sandler YuG, Bordin DS. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(24):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63>.
6. Маевская МВ, Котовская ЮВ, Ивашкин ВТ, Ткачева ОН, Трошина ЕА, Шестакова МВ и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению

- взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
- Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Терапевтический Архив*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
7. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020;40(9):2082–2089. <https://doi.org/10.1111/liv.14548>.
 8. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):739–752. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30077-7).
 9. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:599–610. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.006>.
 10. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multi-disciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>.
 11. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. 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>.
 12. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–755. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
 13. Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJH, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metab*. 2022;34(7):969–977e2. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.003>.
 14. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>.
 15. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577–1586. <https://doi.org/10.1002/hep.28785>.
 16. Qian Y, Fan JG. Obesity, fatty liver and liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(2):173–177. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908310>.
 17. Oda K, Uto H, Mawatari S, Ido A. Clinical features of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: a review of human studies. *Clin J Gastroenterol*. 2015;8:1–9. <https://doi.org/10.1007/s12328-014-0548-5>.
 18. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>.
 19. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461–1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
 20. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, Waljee AK. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):325–334. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.476>.
 21. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):521–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00078-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00078-X).
 22. Sohn W, Lee HW, Lee S, Lim JH, Lee MW, Park CH, Yoon SK. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):157–174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>.
 23. Pinyol R, Torrecilla S, Wang H, Montironi C, Pique-Gili M, Torres-Martin M et al. Molecular characterisation of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;75:865–878. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.049>.
 24. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Dalla Riva GV, Giannini EG et al.; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002–2033: the ITA.LI.CA database. *Gut*. 2023;72(1):141–152. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324915>.
 25. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020;40(12):3018–3030. <https://doi.org/10.1111/liv.14675>.
 26. Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2021;115:154439. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154439>.
 27. Liu Z, Lin C, Suo C, Zhao R, Jin L, Zhang T, Chen X. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022;127:154955. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154955>.
 28. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):118. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01288-6>.
 29. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
 30. Hill MJ, Morson BC, Bussey HJ. Aetiology of adenoma – Carcinoma sequence in large bowel. *Lancet*. 1978;311(8058):245–247. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)90487-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)90487-7).
 31. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, Scharinger L, Lederer D, Mayr A et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med*. 2011;270(1):41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02377>.
 32. Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:562–567. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06117>.
 33. Lee YI, Lim Y-S, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: A retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(1):91–95. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06816.x>.
 34. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).
 35. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402–2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>.
 36. Lee H, Lee HW, Kim SU, Chang Kim H. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Increases Colon Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(1):e00435. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000435>.
 37. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, Benson A, Seitz JF, Labianca R et al.; Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(8):1528–1536. <https://doi.org/10.1002/cncr.27938>.
 38. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120706>.
 39. Zeng Y, Cao R, Tao Z, Gao Y. Association between the severity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of colorectal neoplasm: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01659-1>.
 40. Wong VW-S, Wong GL-H, Tsang SW-C, Fan T, Chu WC, Woo J et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011;60(6):829–836. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.237974>.
 41. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. 2022;71:778–788. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324191>.
 42. Xiao R, Ni C, Cai Y, Zhou Y, Gong X, Xie K, You J. Prevalence and impact of non-alcoholic fatty liver disease in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2023;80(3):619–629. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03312-y>.
 43. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2687–2692. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr025>.
 44. Sun M, Feng W, Wang F, Li P, Li Z, Li M et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018;19(1):28–40. <https://doi.org/10.1111/obr.12621>.
 45. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):627–635. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>.
 46. Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):159–165. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3076-6>.
 47. Kokts-Porietis RL, Elmrayed S, Brenner DR, Friedenreich CM. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(12):e13337. <https://doi.org/10.1111/obr.13337>.
 48. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*. 2015;16(3–4):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2015.09.001>.

49. Ливзан МА, Кролевец ТС, Гаус ОВ, Бикбавова ГР, Черкащенко НА, Горбенко АВ, Николаев НА. *Пациентоориентированный подход к диагностике и лечению коморбидных больных с заболеваниями органов пищеварительной системы*. М.: Издательский Дом «Академия Естествознания»; 2020. 172 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44499429&ysclid=lnbt7q64o602729330>.
50. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann K-J, Johannes K-J. Randomised placebo-controlled doubleblind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig*. 1988;17(1):61–65. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3404-y>.
51. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu*. 2000;15:277–278.
52. Sun C, Zheng X, Tan Z, Cui F, Zhang R, Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidyl choline and metformin in the treatment of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Focus*. 2008;23(17):1272–1273.
53. Wu Y. Effective Analysis of type 2 diabetic united adiposis hepatica with Polyene Phosphatidylcholine. *Journal of TCM University of Hunan*. 2009;29(12):41–42. Available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:86008065>.
54. Zhiguo L. Efficacy of polyene phosphatidylcholine in combination with metformin for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013;31:10–11.
55. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(3):369–382 <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00250-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Ливзан
 Написание текста – М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец
 Обзор литературы – М.И. Сыровенко, Т.С. Кролевец
 Перевод на английский язык – М.И. Сыровенко
 Редактирование – М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Livzan
 Text development – Maria A. Livzan, Maria I. Syrovenko, Tatiana S. Krolevets
 Literature review – Maria I. Syrovenko, Tatiana S. Krolevets
 Translation into English – Maria I. Syrovenko
 Editing – Maria A. Livzan, Tatiana S. Krolevets
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Информация об авторах:

Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный терапевт по Сибирскому федеральному округу, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор Омского государственного медицинского университета; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1; mlivzan@yandex.ru
Сыровенко Мария Ильинична, аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1; mariapli@yandex.ru
Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 1; mts-8-90@mail.ru

Information about the authors:

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Gastroenterologist, Chief Freelance Therapist in the Siberian Federal District, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mlivzan@yandex.ru
Maria I. Syrovenko, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Gastroenterologist, Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mariapli@yandex.ru
Tatiana S. Krolevets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Gastroenterologist, Omsk State Medical University; 1, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; mts-8-90@mail.ru

Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза

М.В. Кручинина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>, kruchmargo@yandex.ru

М.В. Паруликова¹, m_parulikova@mail.ru

А.В. Белковец^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2610-1323>, a_belkovets@bk.ru

К.Ю. Николаев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, nikolaevky@yandex.ru

А.К. Овсянникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

¹ Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

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

Резюме

Введение. Алкогольный стеатоз, будучи обратимым состоянием, в настоящее время рассматривается как значительный фактор риска прогрессирования диффузной патологии печени, поэтому значимо понимание его молекулярных механизмов.

Цель. Изучить особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза для возможного использования жирных кислот (ЖК) как биомаркеров и потенциальных терапевтических таргетов.

Материалы и методы. Обследован 31 мужчина с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) (средний возраст 45,1 ± 17,1 года) и 28 мужчин сопоставимого возраста без АЖБП и манифестирующей патологии внутренних органов. Исследование состава и уровней ЖК мембран эритроцитов (Эр) проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадрупольной *Agilent 7000B* (США).

Результаты и обсуждение. Установлено более высокое содержание ряда насыщенных ЖК (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных ЖК (МНЖК), являющихся дополнительными факторами прогрессирования АЖБП (пальмитолеиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), соотношения n-6/n-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), альфа-линоленовой ЖК у пациентов с АЖБП по сравнению с группой контроля ($p = 0,00002-0,05$). Напротив, концентрации арахидиновой, докозагексаеновой, суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой n-3 ПНЖК, суммарный уровень всех n-3 ПНЖК оказались ниже у больных АЖБП, чем у здоровых мужчин ($p = 0,003-0,01$), что ассоциировано с усилением этанол-индуцированного липолиза жировой ткани через ось PDE3B-AMPK. Использование «панели» ЖК (C16:1;9, сумма МНЖК, n-6/n-3 ПНЖК, C22:6n3, C20:0) обеспечило высокие уровни чувствительности (79%), специфичности (81%) (AUC 0,808) при различении пациентов с АЖБП от здоровых. Выявлены разнонаправленные ассоциации уровней ЖК мембран эритроцитов между собой и с показателями печеночных проб, липидного профиля.

Заключение. Таким образом, выявлены особенности ЖК мембран эритроцитов у пациентов с АЖБП и возможности их использования как биомаркеров для дифференцирования от здоровых лиц.

Ключевые слова: алкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, газовая хроматография, масс-спектрометрия, биомаркеры

Благодарности. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003. Авторы выражают глубокую благодарность А.С. Соколовой, к.х.н., научному сотруднику лаборатории физиологически активных веществ ФГБУН «Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН» за помощь в подготовке образцов для проведения исследования жирных кислот эритроцитов; М.В. Шашкову, к.х.н., научному сотруднику аналитической лаборатории ФГБУН «Институт катализа имени Г.К. Борескова СО РАН» за исследование уровня жирных кислот.

Для цитирования: Кручинина МВ, Паруликова МВ, Белковец АВ, Николаев КЮ, Овсянникова АК. Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза. *Медицинский совет.* 2023;17(18):84–96. <https://doi.org/10.21518/ms2023-391>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic genesis

Margarita V. Kruchinina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>, kruchmargo@yandex.ru

Marina V. Parulikova¹, m_parulikova@mail.ru

Anna V. Belkovets^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2610-1323>, a_belkovets@bk.ru

Konstantin Yu. Nikolaev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, nikolaevky@yandex.ru

Alla K. Ovsyannikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

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

Abstract

Introduction. Alcoholic steatosis, which is a reversible condition, is currently considered a significant risk factor for the progression of diffuse liver pathology, therefore understanding of its mechanisms at the molecular level is essential.

Aim. To study the features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic origin for possible use of fatty acids (FAs) as biomarkers and potential therapeutic targets.

Materials and methods. A total of 31 men with alcoholic fatty liver disease (AFLD) (average age of 45.1 ± 17.1 years) and 28 men of comparable age without AFLD and symptomatic pathology of internal organs were examined. The FA composition and levels of erythrocyte membranes (ER) were studied using Agilent 7000B (USA) triple quadrupole gas chromatography/mass spectrometry.

Results and discussion. A higher level of a range of saturated FAs (lauric, margoric, pentadecane), monounsaturated FAs (MUFAs), which are additional factors for the progression of AFLD (palmitoleic, total monounsaturated acids), n-6/n-3 polyunsaturated FAs ratio (PUFAs), alpha-linolenic FA was detected in patients with AFLD vs the control group ($p = 0.00002-0.05$). In contrast, the levels of arachidic and docosahexaenoic acids, total eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 PUFAs, and total n-3 PUFAs were lower in patients with AFLD than in healthy men ($p = 0.003-0.01$), which is associated with increased ethanol induced adipose tissue lipolysis via PDE3B-AMPK axis. The use of FAs panel (C16:1;9, sum MUFA, n-6/n-3 PUFA, C22:6n3, C20:0) to distinguish patients with AFLD from healthy ones ensured high levels of sensitivity (79%), and specificity (81%) (AUC 0.808). Multidirectional associations of FA levels in erythrocyte membranes with each other and liver tests and lipid profile results were revealed.

Conclusion. Thus, the features of erythrocytes membrane FAs in patients with AFLD and the potential to use them as biomarkers for differentiation of people with AFLD from healthy individuals have been identified.

Keywords: alcoholic fatty liver disease, fatty acids, red blood cells membranes, gas chromatography, mass spectrometry, biomarkers

Acknowledgments. This work was carried out as part of the state assignment within the budgetary themes FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003. The authors wish to express their deepest gratitude to A.S. Sokolova, Cand. Sci. (Chem.), Research Associate of the Laboratory of Physiologically Active Compounds (LPhAC), N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences for assistance with sample preparation for erythrocyte fatty acids testing; M.V. Shashkov, Cand. Sci. (Chem.), Research Associate of the analytical laboratory, G.K. Boreskov Institute of Catalysis of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences for testing the levels of fatty acids.

For citation: Kruchinina MV, Parulikova MV, Belkovets AV, Nikolaev KYu, Ovsyannikova AK. Features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic genesis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):84–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-391>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злоупотребление алкоголем и хроническое потребление этанола остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения и являются причиной высокого уровня заболеваемости [1]. Вызванное алкоголем ожирение печени обычно начинается как стеатоз и, если причина сохраняется, неизменно прогрессирует до стеатогепатита и цирроза [2]. Многочисленные клинические исследования и исследования на животных продемонстрировали, что алкогольный стеатоз печени сопровождается увеличением жировой массы [3] и поглощения жирных кислот гепатоцитами [4]. Считалось, что стеатоз печени, характеризующийся накоплением липидов в цитоплазме гепатоцитов, является самой ранней реакцией на употребление алкоголя и обратимым патологическим состоянием [2]. Таким образом, уменьшение вызванного алкоголем накопления жира в печени может блокировать или задерживать прогрессирование стеатоза до более поздних стадий алкогольной болезни печени.

Исследования Yue Jia et al. в 2019 г. продемонстрировали более высокий потенциал прогрессирования в аденокарциному алкогольной жировой болезни печени по сравнению с неалкогольной [5]. Ряд авторов

продемонстрировал большие темпы прогрессирования фиброза печени в случаях алкогольного генеза заболевания [6], что может быть установлено неинвазивными методами, включая непрямую эластометрию.

Первоначальное биохимическое объяснение развития алкогольной жировой дистрофии печени основывалось на способности этанола изменять окислительно-восстановительное состояние печени и ингибировать окисление жирных кислот. Последующие исследования показали подавление окисления жирных кислот в митохондриях печеночных клеток и индукцию липогенеза при систематическом потреблении алкоголя [7]. Этанол активирует стерольный регуляторный элемент, связывающий белок 1, индуцируя ряд липогенных ферментов. Эти эффекты могут быть частично обусловлены ингибированием АМФ-зависимой протеинкиназы, снижением уровня адипонектина в плазме крови или повышением уровня ФНО- α в печени. Данные факторы, в свою очередь, активируют липогенные пути и ингибируют окисление жирных кислот (ЖК). Помимо синтеза и окисления жирных кислот этанол также изменяет метаболизм липидных капель (форма хранения триглицеридов) в гепатоцитах и секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью [7]. Поскольку алкогольный стеатоз

в настоящее время рассматривается как значительный фактор риска прогрессирования диффузной патологии печени, понимание его молекулярных механизмов, включая липидомический профиль, открывает новые терапевтические мишени для устранения алкогольной жировой дистрофии печени.

Цель – изучить особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза для возможного использования жирных кислот как биомаркеров и потенциальных терапевтических таргетов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – сравнительное нерандомизированное открытое исследование «серия случаев». Обследован 31 мужчина с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) (средний возраст $45,1 \pm 17,1$ года), выявленной при выполнении УЗИ органов брюшной полости. Алкогольный генез стеатоза устанавливался по данным достоверно подтвержденного наличия систематического потребления алкоголя в настоящее время и в анамнезе (по данным стандартного опроса, в том числе с помощью CAGE-опросника, AUDIT). Большая часть обследованных регулярно потребляла алкоголь (более 3 раз в неделю) в течение от 8 до 22 лет, разовая доза потребляемого алкоголя составила $120,73 \pm 78,7$ г, недельная – $641,87 \pm 466,9$ г. В момент исследования крови пациенты находились в состоянии абстиненции (в среднем $4,96 \pm 3,3$ дня), причем доза алкоголя, выпитого накануне, составила $125,32 \pm 87,5$ г в пересчете на чистый этанол. 87% (27 человек) пациентов указали на предпочтение крепких алкогольных напитков (водка, коньяк, виски), остальные потребляли алкогольные напитки различной крепости.

У пациентов отсутствовали проявления метаболического синдрома [8]. Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров, выявляемых методом иммуноферментного анализа, и/или ДНК и РНК вирусов, обнаруживаемых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). У пациентов были исключены генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с жировой болезнью печени (ЖБП): болезнь Вильсона – Коновалова (исследован уровень церулоплазмينا крови), врожденная недостаточность альфа1-антитрипсина (выявление 2 мутаций гена *SERPINA1* – G264V и G342L), гемахроматоз (наличие мутаций в гене *HFE* (в локусах 187 C>G (H63D) и 845 G>A (C282Y)). Определение антител ANA, SMA и AT-LKM-1 позволило исключить аутоиммунный гепатит. Лекарственный анамнез и отмена возможного препарата, формирующего липопротеины промежуточной плотности, обеспечили исключение лекарственного гепатита. У пациентов не было длительного (более 2 нед.) парентерального питания как возможной причины развития ЖБП.

В качестве группы сравнения отобраны мужчины, проходившие профилактическое обследование, – 28 человек (средний возраст $47,3 \pm 14,3$ года), ведущих здоровый

образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Пациенты с АЖБП и мужчины группы сравнения исключались из исследования, если они получали какие-либо добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или статины, имели гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, значительные отклонения по данным исследования общего анализа крови или биохимии крови или имели холестериновые камни в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК мембран эритроцитов [9].

У всех обследованных методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) определена степень выраженности фиброза печени с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4 [10]. У пациентов с АЖБП она не превышала I степени, в группе сравнения соответствовала F0.

Исследование состава и уровней ЖК мембран эритроцитов (Эр) проведено с помощью газовой хроматографии / масс-спектрометрии – системы на основе трех квадрупольной *Agilent 7000B* (США). Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец. Подробное описание пробоподготовки для исследования ЖК и процесса их определения представлено в работе М.В. Кручининой и соавт. [11]. Кроме содержания отдельных ЖК определяли суммарное содержание насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения.

Статистическая обработка данных

При выполнении статистической обработки данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (SD) ($M \pm SD$). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялась медиана (Me) и 25 и 75 перцентили [25%; 75%], достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса, критерий χ^2). Содержание ЖК мембран Эр перед проведением статистической обработки было подвергнуто процедуре нормализации. Для выявления значимых различий в уровнях метаболитов между группами и их ранжирования были использованы методы Volcano plot, дискриминантный анализ (метод наименьших квадратов). Оценка диагностической точности различия пациентов с АЖБП от мужчин группы сравнения с использованием уровня ЖК мембран Эр произведена с помощью ROC-анализа. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена использовались для оценки корреляций между дискретными переменными. При выполнении статистической обработки материала применена система методов машинного обучения (RandomForest)

с использованием программного обеспечения MATLAB (R2019a, MathWorks) и языка программирования R с применением стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [12]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной 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 19.06.2003 № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-биохимическая характеристика обследованных групп представлена в *табл. 1*. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, ряду биохимических параметров (уровням глюкозы натощак, общего белка, альбумина, мочевины). Активность большей части печеночных ферментов (трансаминаз, ГГТП, щелочной фосфатазы), содержание общего билирубина и его прямой фракции, железа сыворотки крови, отражающих повреждение печени, у пациентов с АЖБП оказались выше, чем в группе сравнения ($p = 0,028 - 0,000001$), находясь в пределах референтных значений или с минимальными отклонениями от них. Данный факт не исключает наличия активного воспаления в печени, т.е. стеатогепатита [13]. Содержание общего белка и альбумина у пациентов с АЖБП было сопоставимо со значениями у мужчин группы сравнения, что свидетельствует о сохранности белково-синтетической функции печени. У пациентов с алкогольным генезом ЖБП плотность печени оказалась достоверно выше, чем в контроле ($p = 0,028$), подтверждая высокий потенциал этанола как фактора фиброгенеза [14].

Пациентам обеих групп проведено определение относительного уровня ЖК мембран Эр, после чего полученные значения подверглись нормализации (*рис. 1*). Для выявления различий в нормализованных уровнях ЖК у пациентов с АЖБП и здоровых обследуемых был выполнен дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (ortho PLS-DA), который продемонстрировал наличие перечня ЖК мембран Эр, по уровню которых группы достоверно различаются (*рис. 2*).

Метод Volcano plot обеспечил установление ЖК мембран Эр, которые могут быть рассмотрены как потенциальные биомаркеры для различения пациентов с АЖБП от здоровых лиц (*табл. 2*). Среди наиболее значимых для дифференцирования оказались мононенасыщенная пальмитолеиновая, суммарное содержание мононенасыщенных ЖК (МНЖК), отношение омега-6 / омега-3 ПНЖК, омега-3 полиненасыщенная докозагексаеновая кислота, насыщенные ЖК арахидиновая, пентадекановая,

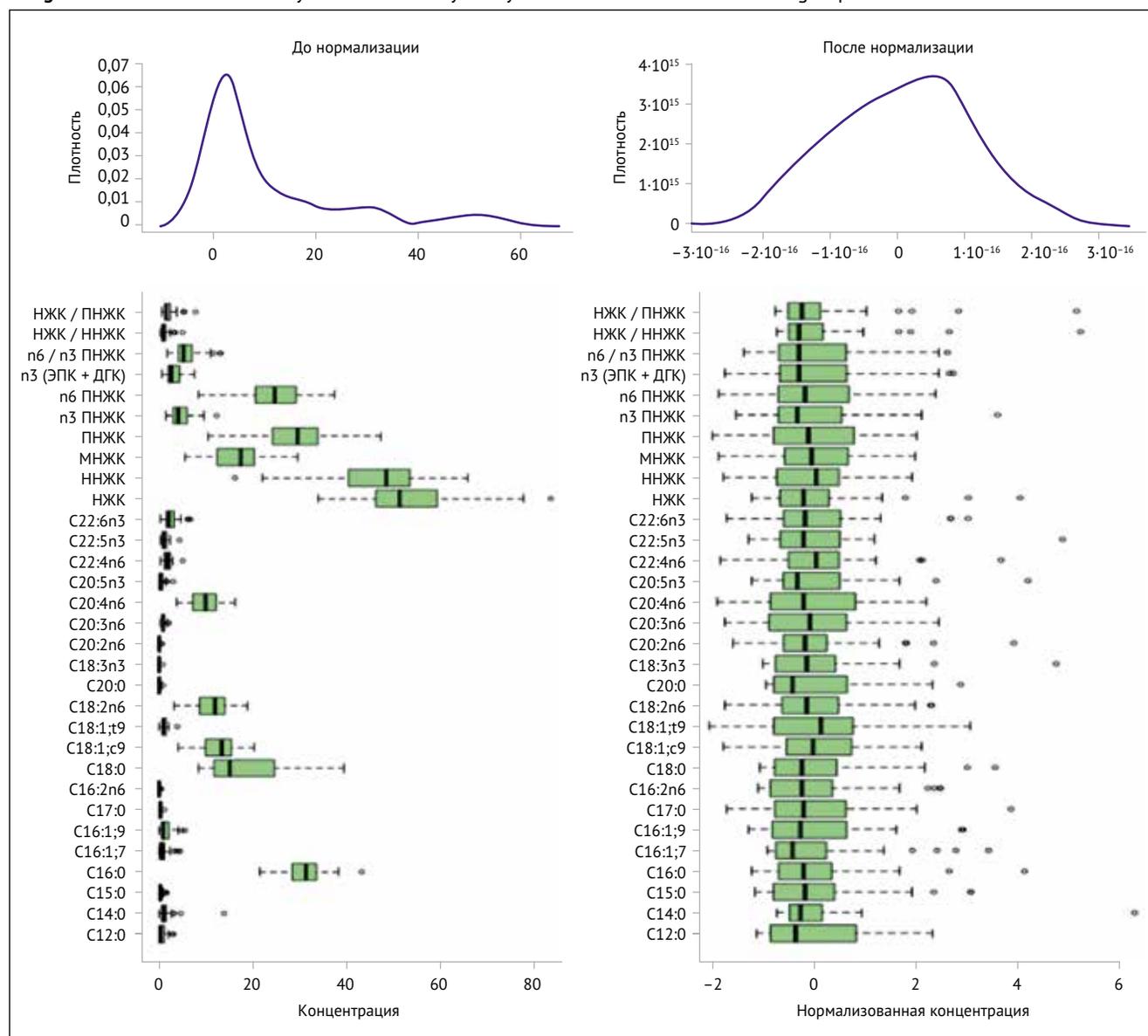
суммарное содержание двух ПНЖК – эйкозапентаеновой (ЕРА) и докозагексаеновой (ДНА), лауриновая ЖК, общее содержание всех омега-3 ПНЖК, маргариновая и омега-3 альфа-линоленовая ЖК. Следует отметить, что содержание пальмитолеиновой, суммы МНЖК, маргариновой, лауриновой, пентадекановой, отношения $n-6/n-3$, альфа-линоленовой оказалось больше, а концентрации арахидиновой, докозагексаеновой, суммы ЕРА и ДНА, суммарное содержание всех омега-3 ПНЖК – меньше у пациентов с АЖБП, чем у мужчин группы сравнения.

● **Таблица 1.** Клинико-биохимические показатели у пациентов с АЖБП и лиц группы сравнения ($M \pm SD$)

● **Table 1.** Clinical and biochemical parameters in patients with alcoholic fatty liver disease and in comparison group ($M \pm SD$)

Показатели	Группа сравнения (n = 28)	Группа пациентов с АЖБП (n = 31)	p
Возраст, лет	47,3 ± 14,3	45,1 ± 17,1	>0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	122,8 ± 13,7	138,1 ± 15,9	0,0002
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	78,5 ± 12,7	86,7 ± 17,6	0,045
Индекс массы тела, кг/м ²	24,2 ± 12,6	26,8 ± 10,8	>0,1
Окружность талии, см	91,8 ± 15,7	95,5 ± 15,4	>0,1
Содержание общего холестерина, мг/дл	162,7 ± 31,2	219,2 ± 39,6	0,00001
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл	53,4 ± 13,2	46,87 ± 13,7	>0,1
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	110,91 ± 17,1	145,9 ± 92,4	>0,1
Содержание триглицеридов, мг/дл	151,6 ± 31,2	200,4 ± 81,4	0,028
Содержание глюкозы в крови натощак, ммоль/л	4,6 ± 3,1	5,9 ± 4,4	>0,1
Содержание общего белка, г/л	73,2 ± 10,1	70,5 ± 8,2	>0,1
Содержание альбумина, г/л	44,61 ± 4,3	44,32 ± 3,8	>0,1
Активность АлАТ, Ед/л	14,8 ± 7,9	42,2 ± 19,2	0,00001
Активность АсАТ, Ед/л	12,4 ± 6,8	54,7 ± 15,9	0,00001
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,87 ± 0,21	1,18 ± 0,49	0,002
Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), Ед/л	15,3 ± 9,5	58,9 ± 25,3	0,00001
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	125,2 ± 38,6	163,3 ± 48,4	0,001
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	12,9 ± 4,7	22,8 ± 4,3	0,00001
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	3,6 ± 3,1	5,7 ± 3,9	0,026
Содержание мочевой кислоты, мг/дл	171,7 ± 66,1	369,4 ± 68,7	0,000001
Содержание креатинина, мкмоль/л	72,7 ± 14,8	82,1 ± 13,2	0,018
Содержание мочевины, ммоль/л	5,4 ± 7,4	6,1 ± 7,2	>0,1
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л	10,7 ± 7,9	23,8 ± 8,8	0,000001
Эластичность печени, кПа	4,47 ± 3,3	6,92 ± 4,8	0,028

● **Рисунок 1.** Нормализация уровня жирных кислот мембран эритроцитов в обследованных группах
 ● **Figure 1.** Normalization of fatty acid levels of erythrocyte membranes in the examined groups

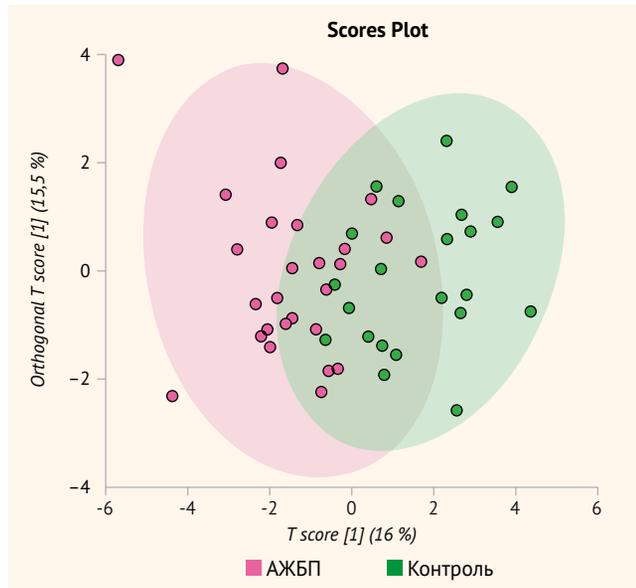


На *рис. 3* визуализировано ранжирование уровней ЖК мембран Эр по степени вклада в различие пациентов с АЖБП от здоровых лиц.

Проведение ROC-анализа с использованием содержания ряда отдельных ЖК обеспечило высокий уровень чувствительности и специфичности при различении пациентов с АЖБП от здоровых лиц: для пальмитолеиновой кислоты площадь под кривой (AUC) составила 0,854, чувствительность 82,6%, специфичность 77,8% (*рис. 4А*); для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,804, чувствительность 65,2%, специфичность 81,5% (*рис. 4В*); для арахидоновой кислоты – AUC 0,733, чувствительность 78,3%, специфичность 77,8% (*рис. 4С*). При использовании «панели» ЖК, наиболее значимых для различения пациентов с АЖБП от здоровых лиц (C16:1;9, сумма МНЖК, n6/n3 ПНЖК, C22:6 n-3, C20:0), диагностическая точность составила – AUC 0,808 при достаточно высоких уровнях чувствительности 79% и специфичности 81% (*рис. 4D*).

Корреляционный анализ выявил ассоциации между уровнями ЖК в мембранах Эр (*рис. 5*). Наличие устойчивых «кластеров» на тепловой карте корреляций ЖК (непарная статистика) у пациентов с АЖБП свидетельствует о тесной взаимосвязи и неслучайном сочетании параметров. На *рис. 6* представлены ассоциации уровней пальмитолеиновой ЖК C16:1;9 и арахидоновой C20:0 с содержанием других ЖК. Наиболее тесные положительные ассоциации содержания пальмитолеиновой ЖК в мембранах эритроцитов установлены с насыщенными ЖК – C12:0, C15:0, суммарным содержанием МНЖК, элаидиновой, линолевой, отношением n6/n3 ПНЖК; отрицательные корреляции – с уровнями ряда омега-3 ПНЖК – докозагексаеновой, докозапентаеновой, суммарным содержанием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, суммой всех n3 ПНЖК, а также с рядом омега-6 ПНЖК – докозатетраеновой, докодиеновой, насыщенными ЖК – арахидоновой, стеариновой.

- **Рисунок 2.** Дискриминантный анализ для различия уровня жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с АЖБП и здоровых лиц
- **Figure 2.** Discriminant analysis by the least squares method (ortho PLS-DA) to distinguish the fatty acid levels of erythrocyte membranes in patients with AFLD and healthy men

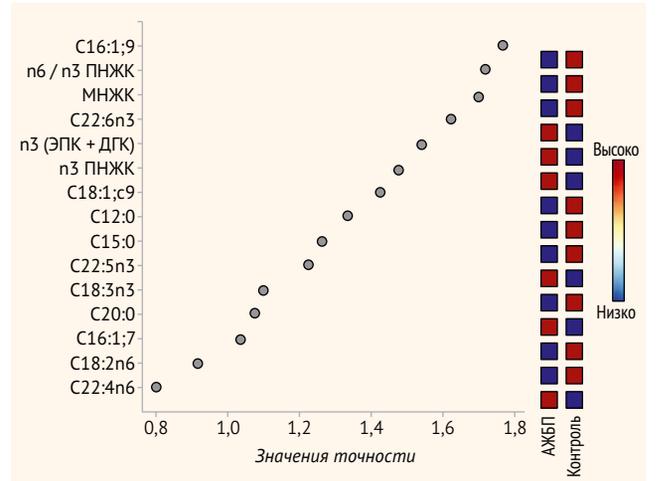


Примечание. Розовое облако, красные точки – содержание ЖК в группе с АЖБП; зеленое облако, зеленые точки – в группе сравнения.

Содержание арахидиновой ЖК прямо коррелировало с уровнями других насыщенных ЖК – стеариновой, пальмитиновой, их суммарным содержанием и индексами НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК; сильные обратные ассоциации выявлены в отношении ряда мононенасыщенных ЖК – элаидиновой, пальмитолеиновой, их суммарного содержания; насыщенных ЖК – лауриновой, пентадекановой, суммарным содержанием ненасыщенных ЖК, а также омега-6 линолевой ЖК (рис. 6).

Анализ ассоциаций уровней ЖК мембран Эр с биохимическими параметрами позволил выявить корреляции с рядом печеночных проб: содержание C16:1;9, соотношение омега-6 / омега-3 ПНЖК – с активностью АЛТ ($r = -0,655$, $p = 0,029$, $r = -0,536$, $p = 0,05$ соответственно); уровней C12:0, C17:0 – с общим билирубином ($r = -0,545$, $p = 0,049$, $r = -0,449$, $p = 0,05$ соответственно); уровней C17:0, C22:6n3, суммарного содержания омега-3 ПНЖК, суммы омега-3 (ЕРА+DНА) – с уровнем прямого билирубина ($r = -0,429$, $p = 0,042$; $r = -0,643$, $p = 0,005$; $r = -0,686$, $p = 0,019$; $r = -0,581$, $p = 0,019$ соответственно); содержания C16:1;9, C20:0 – с активностью ГТПП ($r = -0,624$, $p = 0,05$; $r = 0,521$, $p = 0,019$ соответственно); уровней C16:1;7, C12:0 – с активностью щелочной фосфатазы ($r = -0,63$, $p = 0,003$; $r = -0,612$, $p = 0,05$ соответственно). Установлены ассоциации содержания ЖК в мембранах Эр с показателями липидного профиля: концентрация альфа-линоленовой кислоты (омега-3 ПНЖК) прямо коррелировала с уровнем ХС ЛПВП ($r = 0,738$, $p = 0,037$); суммарное содержание омега-3 ПНЖК и сумма омега-3 (ЕРА+DНА) обратно связаны с уровнем ХС ЛПНП ($r = -0,53$, $p = 0,037$; $r = -0,62$, $p = 0,037$ соответственно), корреляция отношения омега-6 / омега-3 ПНЖК с ХС ЛПНП оказалась прямой ($r = 0,507$, $p = 0,032$).

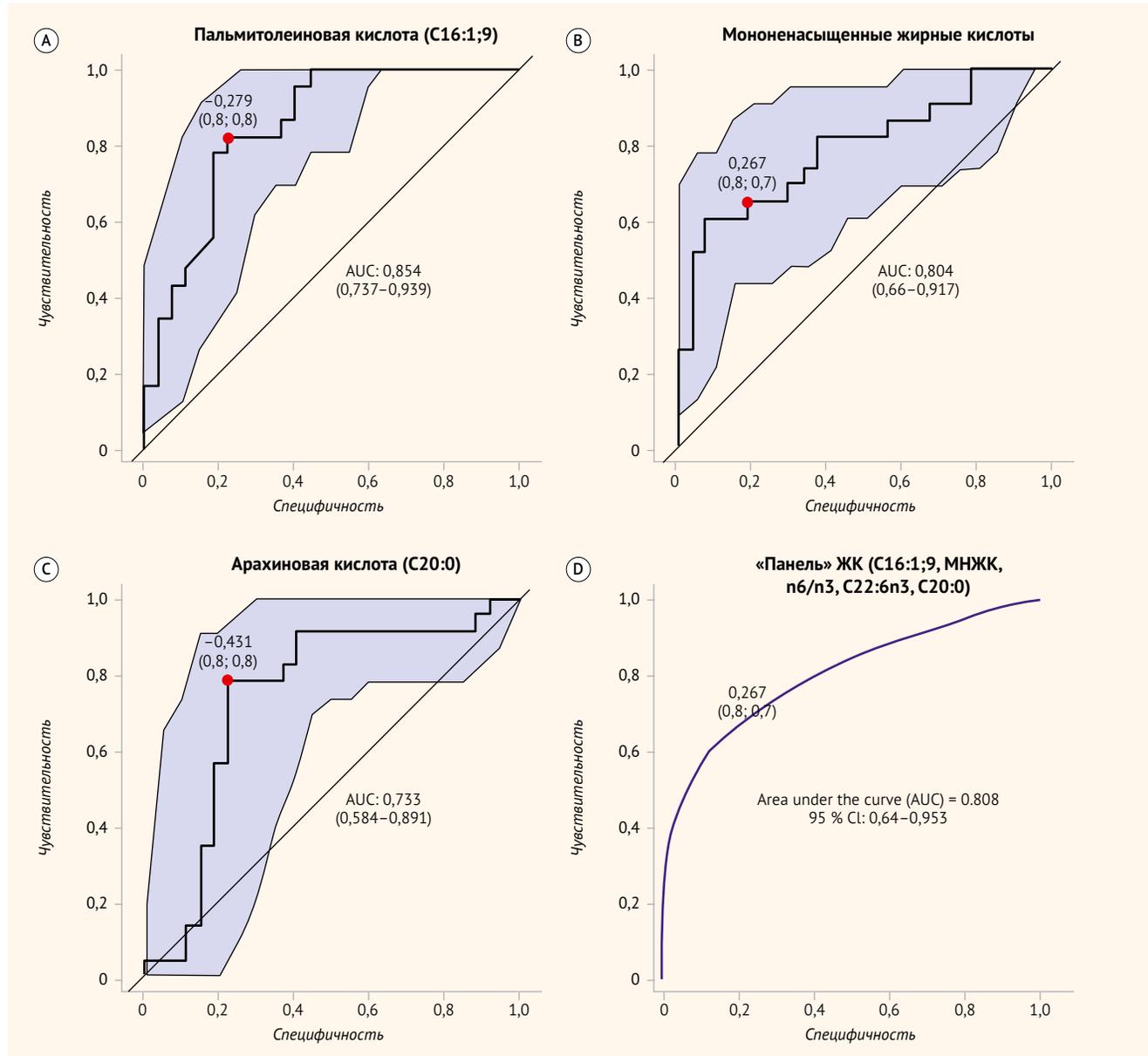
- **Рисунок 3.** Ранжирование уровней жирных кислот мембран эритроцитов в различии пациентов с АЖБП от здоровых лиц (непарная статистика, Random Forest)
- **Figure 3.** Ranking of fatty acid levels of erythrocyte membranes in distinguishing patients with AFLD from healthy individuals (unpaired statistics, Random Forest)



- **Таблица 2.** Жирные кислоты мембран эритроцитов и их соотношения – потенциальные биомаркеры для различия пациентов с АЖБП и здоровых лиц (данные получены при использовании Volcano plot)
- **Table 2.** Fatty acids of erythrocyte membranes and their ratios are potential biomarkers for distinguishing patients with AFLD and healthy men (data obtained using Volcano plot)

ЖК	Кратность изменений	log2(FC)	Значения «р»	-log10(p)
C16:1;9 цис-9-гексадекановая (9-пальмитолеиновая)	0,42988	-1,218	2,22E-05	4,6536
Сумма МНЖК	0,74062	-0,4332	0,000156	3,8063
n-6 / n-3 ПНЖК	0,62015	-0,68932	0,000502	3,2994
C22:6;4,7,10,13,16,19 (n-3) докозагексаеиновая	1,5018	0,58667	0,003468	2,46
C20:0 (эйкозаноиновая, арахиноиновая)	2,3968	1,2611	0,004609	2,3364
C15:0 пентадекановая	0,54908	-0,86491	0,004784	2,3202
Эйкозапентаеиновая + докозагексаеиновая ЖК	1,4353	0,52136	0,00746	2,1273
C12:0 додекановая (лауриноиновая)	0,53677	-0,89764	0,012812	1,8924
Сумма омега-3 ПНЖК	1,3567	0,44009	0,013966	1,8549
C16:1;7 цис-7-гексадекановая (7-пальмитолеиновая)	0,52316	-0,9367	0,018596	1,7306
C17:0 гептадекановая (маргариноиновая)	0,74055	-0,43334	0,029657	1,5279
C18:3;6,9,12 (n-3) октадекатриеноиновая (α -линолеиноиновая)	0,59179	-0,75683	0,050127	1,2586

● **Рисунок 4.** ROC-анализ при использовании уровней жирных кислот мембран эритроцитов для дифференцирования пациентов с АЖБП от здоровых лиц
 ● **Figure 4.** ROC analysis using the levels of fatty acids of erythrocyte membranes to differentiate patients with AFLD from healthy men



ОБСУЖДЕНИЕ

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения, алкогольная болезнь печени является основной причиной смерти среди людей, злоупотребляющих алкоголем, и на ее долю приходится около 3,8% общемировой смертности¹. Ранним проявлением алкогольной болезни печени является наличие жировой дистрофии печени (стеатоз печени), которая при продолжающемся приеме алкоголя может прогрессировать. Спектр заболеваний варьирует от жировой дистрофии печени (стеатоза) до алкогольного стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [15, 16]. Стеатоз является самой ранней стадией алкогольного заболевания печени и наиболее

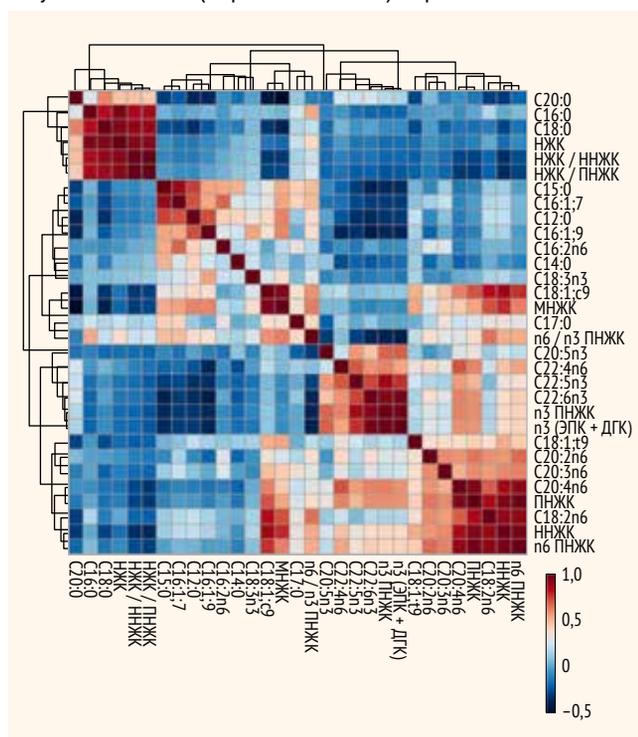
распространенным заболеванием печени, вызванным алкоголем. Стеатоз характеризуется чрезмерным накоплением жира внутри клеток печени. Однако в случае абстиненции это состояние может быть обращено вспять [17]. Вместе с тем стеатозная печень восприимчива к вторичным повреждениям, включая уязвимость к активным формам кислорода (АФК), эндотоксинам кишечного происхождения и адипоцитокинам, таким как фактор некроза опухоли (TNF-α) и другие цитокины [17]. Все эти воздействия вносят существенный вклад в вызванное алкоголем повреждение печени и могут усугубить начальный стеатоз [15, 16].

Одним из факторов, приводящих к прогрессированию алкогольной болезни печени, является токсическое действие свободных жирных кислот, уровень которых в определенной степени коррелирует с жирнокислотным

¹ World Health Organization. The world health report -2002. Reducing risks, promoting healthy life. 2002. Available at: <http://www.who.int/whr/2002/en/>.

● **Рисунок 5.** Тепловая карта (Heatmap) корреляций уровней жирных кислот мембран эритроцитов (непарная статистика) у пациентов с АЖБП

● **Figure 5.** Heatmap of correlations of fatty acid levels of erythrocyte membranes (unpaired statistics) in patients with AFLD



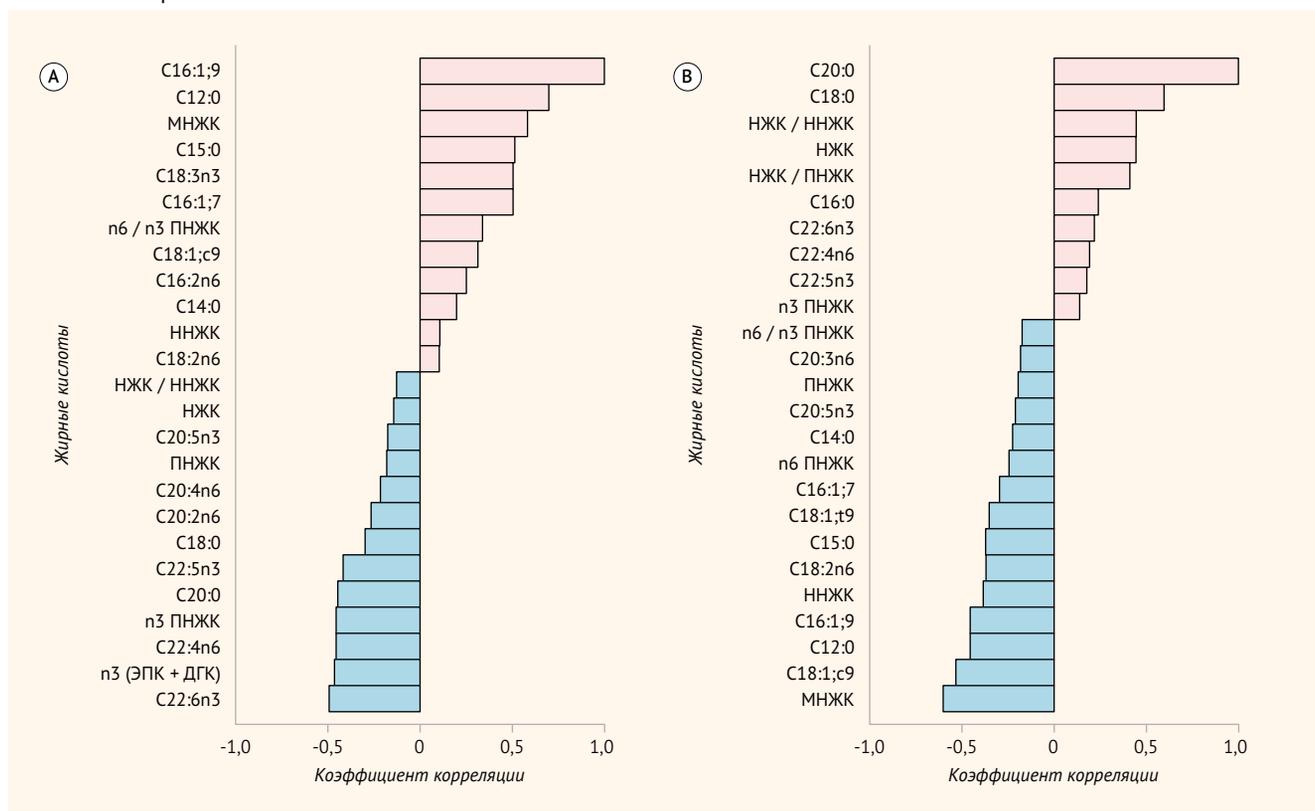
профилем мембран эритроцитов [15]. В настоящем исследовании изучены особенности жирнокислотного состава мембран Эр у пациентов с АЖБП, поскольку состав ЖК мембран Эр считается более стабильным, чем уровни ЖК сыворотки крови, в связи с большей зависимостью последних от диетических привычек [18]. В работу включены пациенты с начальной стадией алкогольной болезни печени – стеатозом и начальными стадиями фиброза печени, поскольку важно понимание ранних сдвигов в липидных метаболитах, когда заболевание обратимо.

По данным нашей работы, у пациентов с АЖБП выявлены повышенные уровни мононенасыщенных ЖК, особенно пальмитолеиновой кислоты. По данным J.J. Lee et al., повышенное содержание последней свидетельствует о высокой активности stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) и липогенезе de novo [19].

Исследование на мышах R. Guo et al. показало, что обогащение диеты мононенасыщенными ЖК значительно усугубляло вызванную алкоголем дисфункцию печени, о чем свидетельствовали гистологические данные и нарушенные биохимические показатели. Сочетание повышенного уровня МНЖК с алкоголем снижало экспрессию гормон-чувствительной липазы (HSL), фосфорилированной 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (p-AMPK) и карнитинпальмитилтрансферазы-1a (CPT1a) и повышали экспрессию в печени белка, связывающего стерол-регуляторный элемент-1c (SREBP-1c), диацилглицеролацилтрансферазы-2 (DGAT2) и рецептора липопротеидов

● **Рисунок 6.** Корреляции пальмитолеиновой C16:1;9 (А) и арахидиновой C20:0 кислот (В) с содержанием других жирных кислот в мембранах эритроцитов пациентов с АЖБП

● **Figure 6.** Correlation of palmitoleic C16:1;9 (A) and arachidonic C20:0 acids (B) with the content of other fatty acids in erythrocyte membranes of patients with AFLD



очень низкой плотности (VLDLR). Подобное сочетание этиологических факторов также способствовало экспрессии печеночного интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли печени-альфа (TNF- α) на транскрипционном уровне. Кроме того, липолиз жировой ткани частично оказывал этиологическое воздействие на вызванный алкоголем стеатоз печени при предварительном поступлении повышенного уровня МНЖК. Авторы заключили, что повышенный уровень МНЖК усугублял дисфункцию печени, вызванную алкоголем, *in vivo* [20]. Таким образом, повышенные уровни МНЖК, выявленные в настоящем исследовании, могут быть дополнительными факторами прогрессирования АЖБП.

В нашей работе выявлены повышенные уровни ряда насыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов – лауриновой, пентадекановой, маргариновой и сниженное содержание арахидоновой ЖК. В ряде исследований показана протективная роль насыщенных ЖК при развитии алкогольной болезни печени [21, 22].

При этом роль отдельных НЖК может быть различной. Так, V. Saraswathi et al. в эксперименте на мышах показали, что маркеры воспаления жировой ткани (MCP-1 и IL-6), системной инсулинорезистентности и стеатоза печени были статистически значимо выше при повышенных уровнях пальмитиновой, но не лауриновой ЖК у мышей с ЖБП [23]. W. Yoo et al. показали, что сывороточные уровни 15:0, 17:0 отрицательно коррелировали с показателями активности НАЖБП (баллонной дистрофией гепатоцитов, степенью фиброза печени) и увеличением объема гепатоцитов. В эксперименте на мышах авторы установили, что животные, получавшие диету с добавлением C15:0, показали снижение уровня АСТ и инфильтрацию печени макрофагами, насыщенными цероидами, по сравнению с мышами, не получавшими пентадекановую ЖК, что позволило предположить, что дефицит C15:0 способствует повреждению печени при неалкогольном стеатогепатите [24]. Было показано, что как 15:0, так и 17:0 имеют положительную связь со здоровьем и, в частности, с риском развития диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [25–27]. Возможно, при АЖБП также реализуется протективная роль вышеописанных жирных кислот.

В ряде клинических исследований показано, что низкий уровень омега-3 (n-3) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), включая α -линоленовую кислоту (18:3 n-3), в сыворотке крови и биоптатах ткани печени является общей характеристикой пациентов с алкогольной и неалкогольной болезнью печени [28, 29]. В нашем исследовании выявлены повышенные уровни α -линоленовой кислоты на фоне сниженных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой, что может быть связано со снижением активности дельта 6 и 5 десатураз (FADS 2, FADS 1) и элонгаз, что показано в ряде исследований при алкогольном поражении печени [30, 31].

Возможно, добавление n-3 ПНЖК могло бы ослабить стеатоз печени, вызванный воздействием алкоголя. Все большее число исследований посвящено роли длинноцепочечных n-3 ПНЖК (эйкозапентаеновой кислоты

(EPA, 20:5 n-3), докозагексаеновой кислоты (DHA, 22:6 n-3)) при алкогольном стеатозе печени [30, 32–36]. Однако результаты этих работ противоречивы. В нескольких исследованиях сообщалось, что рыбий жир или длинноцепочечные n-3 ПНЖК защищают от развития стеатоза, вызванного алкоголем [32–34]. Ряд авторов показали, что рыбий жир способствует патогенезу вызванного этанолом стеатоза печени и повреждению печени [35, 36].

Исследование M. Wang et al. продемонстрировало, что льняное масло, богатое альфа-линоленовой кислотой (ALA), уменьшает вызванный алкоголем стеатоз печени, улучшая функцию жировой ткани и липидный гомеостаз по оси «жировая ткань – печень» [37]. Авторы показали, что повышенные уровни данной ЖК подавляют стимулируемый этанолом липолиз жировой ткани путем ослабления стресса эндоплазматического ретикулума, что приводит к уменьшению поступления жирных кислот в печень. Поступающая с пищей альфа-линоленовая кислота также способствовала выработке жирового адипонектина путем усиления регуляции экспрессии PPAR γ в жировой ткани, тем самым активируя AMPK в печени. Действительно, ALA служит предшественником для синтеза длинноцепочечных n-3 полиненасыщенных жирных кислот, таких как эйкозапентаеновая (EPA) и докозагексаеновая (DHA). Накопленные клинические данные и исследования на животных продемонстрировали, что пищевые добавки с ALA значительно повышают уровень EPA и ALA в крови и тканях, но не оказывают существенного влияния на уровень DHA [38]. Таким образом, этот защитный эффект диетической альфа-линоленовой кислоты может быть ассоциирован с самой ALA и ее превращением в EPA [37].

Данные, полученные на моделях грызунов с алкогольной болезнью печени, продемонстрировали негативное воздействие омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (n-6 ПНЖК), в частности, линолевой кислоты, что может быть частично объяснено повышенными уровнями ее провоспалительных окисленных метаболитов, образующихся по липоксигеназному пути [39, 40]. Меньше известно о роли окисленных метаболитов ПНЖК, образующихся по другим метаболическим путям (например, эпоксигеназы цитохрома P450 (CYPs)) или липидных медиаторах – производных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (n-3 ПНЖК), таких как альфа-линоленовая кислота (ALA), эйкозапентаеновая кислота (EPA) и докозагексаеновая кислота (DHA). Учитывая, что большинство метаболитов ПНЖК являются мощными эндогенными сигнальными молекулами, которые участвуют в нескольких метаболических путях, выявление изменений в специфических липидных метаболитах может пролить новый свет на механизмы, способствующие патогенезу / прогрессированию алкогольной болезни печени, и выявить новые терапевтические мишени и биомаркеры этого заболевания.

У пациентов с АЖБП отмечен повышенный уровень отношения омега-6 / омега-3 ПНЖК на фоне суммарного снижения омега-3 ПНЖК, в том числе, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Повышенное количество

n-6 ПНЖК приводит к большему образованию биологически активных и потенциально провоспалительных метаболитов, например, эйкозаноидов из арахидоновой кислоты, таких как простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Образование этих соединений превышает выработку n-3 метаболитов, обладающих преимущественно противовоспалительными свойствами [41]. Высокое соотношение n-6 / n-3 ПНЖК может создавать провоспалительную среду, способствующую прогрессированию АЖБП. В последние годы инновационным инструментом для изучения роли омега-3 ПНЖК стало проведение экспериментов с трансгенными мышами fat-1. Эти мыши экспрессируют ген fat-1, который кодирует десатуразу n-3 ПНЖК и катализирует эндогенное превращение n-6 в n-3 ПНЖК, что приводит к увеличению n-3 ПНЖК и последующему снижению соотношения n-6 : n-3 ПНЖК. Острое повреждение печени, вызванное этанолом, было ослаблено у мышей fat-1, возможно, за счет снижения регуляции печеночного липогенеза, воспалительных реакций и окислительного стресса [42]. Недавнее исследование M. Wang et al. [43] продемонстрировало, что как эндогенное обогащение n-3 ПНЖК у мышей fat-1, так и пищевые добавки эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК у мышей дикого типа облегчали переход острого алкогольного повреждения печени в хронический стеатоз, уменьшали некровоспалительные нарушения, что подтверждено снижением активности аминотрансфераз, уровня печеночных триглицеридов, а также снижением уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и белка-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1) в печени. Авторы предположили, что ингибирование этанол-индуцированного липолиза жировой ткани через ось PDE3B-AMPK подчеркивает благотворное влияние n-3 ПНЖК на алкогольный стеатоз печени и повреждение в их экспериментальных моделях.

Роль ПНЖК в развитии и прогрессировании алкогольной жировой болезни печени тесно связана с их производными, в том числе с оксипипинами. В организме человека образование оксипипинов происходит путем ферментативной или неферментативной оксигенации полиненасыщенных жирных кислот семейств омега-6 и омега-3, получаемых с пищей. Являясь «гормонами местного действия», оксипипины участвуют в регуляции процессов воспаления, болевого ответа, клеточной адгезии, миграции и пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, регуляции артериального давления, свертываемости крови и проницаемости кровеносных сосудов [44]. В. Gao et al. [45] выявили изменения в уровне оксипипинов у пациентов с алкогольным поражением печени и связь этих изменений с клиническими параметрами, такими как проницаемость кишечника и степень стеатоза и фиброза печени. По сравнению с контрольной группой без АЖБП исследователи отметили значительно повышенные уровни 5-гидрокси-эйкозатетраеновой кислоты (5-HETE), дигидрокси-эйкозатриеновых кислот (5,6-DiHETE) и 4-гидрокси-докозагексаеновой кислоты (4-HDoHE) у пациентов с алкогольным стеатозом, которые были связаны с повышенной проницаемостью кишечника. 9,10-DiHHex (9,10-дигидрокси-гексаеновая

кислота), 8,9-EpETE (8,9-эпокси-эйкозатриеновая кислота), 20-HETE (20-гидрокси-эйкозатетраеновая кислота) были прямо ассоциированы со стеатозом при алкогольном поражении печени. Уровень 20-HETE также положительно коррелировал со степенью стеатоза и полиморфноядерной нейтрофильной инфильтрацией ткани печени по данным биопсии.

Повышенные уровни биоактивных оксиламинов, образующихся ферментативно из линолевой кислоты, главным образом, под действием липоксигеназы 12/15-LOX или неферментативно посредством окисления, ассоциированного со свободными радикалами в ответ на окислительный стресс, связаны с алкогольным поражением печени у людей и грызунов [39, 46, 47]. Повышенные уровни 9- и 13-гидрокси-октадекадиеновой кислоты (9- и 13-HODE) в плазме крови были обнаружены у пациентов с алкогольным циррозом печени, что наблюдалось параллельно с увеличением экспрессии мРНК 15-LOX-1 и 15-LOX-2 в печени. Следует заметить, что содержание HODEs (гидрокси-октадекадиеновые кислоты) в плазме крови у пациентов с алкогольным поражением печени было более чем в 46 раз выше, чем у здоровых людей, и более чем в 4 раза выше, чем у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [46]. Кроме того, в этом исследовании также сообщалось, что уровни 5-, 12- и 15-HETEс (окисленных метаболитов арахидоновой кислоты) в плазме крови также были повышены у пациентов с алкогольным поражением печени.

В модели на мышах D.R. Warner et al. [48] выяснили, что сочетание воздействия этанола и ненасыщенными ЖК, в отличие от насыщенных, вызывало повышение активности АЛТ, билирубина в плазме крови, прогрессирование стеатоза печени и воспаление. Авторы связывают эти проявления с повышенными уровнями биоактивных липидных метаболитов – производных ненасыщенных ЖК, обычно участвующих в провоспалительных реакциях. Это подтверждают полученные в нашей работе корреляции уровней ЖК с показателями синдрома цитолиза.

По мнению H. Liu et al., взаимодействие транзитного рецептора потенциала ваниллоидного подтипа 1 (TRPV1) с метаболитами линолевой кислоты (OXLAM) может способствовать прогрессированию от простого стеатоза до стеатогепатита при алкогольном поражении печени [47].

Акролеин, эндогенный метаболит, производное ПНЖК, недавно был идентифицирован как патогенный медиатор алкогольной болезни печени. Исследование, проведенное W.Y. Chen et al. [49], продемонстрировало, что потребление алкоголя приводит к накоплению в ткани печени аддуктов белков с акролеином, что ассоциировано с развитием стеатоза печени, стрессом эндоплазматического ретикулаума и повреждением печени.

В последние десятилетия появилась информация об участии эндоканнабиноидной системы в патогенезе алкогольного поражения печени. Поскольку эндогенные каннабиноиды являются производными арахидоновой кислоты, связи их с жирнокислотным профилем несомненны. В эксперименте систематическое поступление

этанол увеличивало экспрессию рецептора CB_1 в печени мышей и повышало уровень эндоканнабиноида 2-AG [50]. Кроме того, мыши с глобальным или гепатоцитарно-специфическим нокаутом CB_1 оказались устойчивы к стеатозу, индуцированному этанолом [50]. Сообщалось, что у мышей с нокаутом CB_2 наблюдалось более выраженное повреждение печени после хронического воздействия этанола, включая активацию звездчатых клеток печени и выработку коллагена [51]. Кроме того, активация рецептора CB_2 оказала благоприятное воздействие на вызванное алкоголем воспаление путем ингибирования M_1 поляризации и способствовала переходу к фенотипу M_2 в клетках Купфера [52]. Эти данные указывают на различные эффекты рецепторов CB_1 и CB_2 при алкогольном поражении печени, предполагая защитную роль рецептора CB_2 и что агонисты рецептора CB_2 – перспективные терапевтические препараты для лечения алкогольной болезни печени.

Таким образом, значимость уровней полиненасыщенных жирных кислот в диагностических моделях по различению пациентов с АЖБП от здоровых лиц не случайна. Многие биологические эффекты, опосредованные ПНЖК, могут быть отнесены на счет производных ПНЖК – биоактивных липидных медиаторов (оксилипинов, продуктов перекисного окисления, эндоканнабиноидов, уникальных биоактивных метаболитов ПНЖК бактериального происхождения). Многочисленные производные n-6 ПНЖК, такие как окисленные метаболиты линолевой кислоты, известны своими проапоптотическими и провоспалительными свойствами, в то время как метаболиты n-3 ПНЖК, в совокупности называемые специализированными про-резольвиновыми медиаторами, которые включают резольвины, протектины и марезины, ограничивают воспалительный процесс, фиброгенез при алкогольном поражении печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени позволило выявить перечень метаболитов, значительно отличающихся от таковых у здоровых мужчин. Установлено более высокое содержание ряда насыщенных жирных кислот (лауриновой, маргариновой, пентадекановой), мононенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой, суммарного уровня мононенасыщенных), соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, альфа-линоленовой ЖК у пациентов с АЖБП по сравнению с группой контроля. Напротив, концентрация насыщенной ЖК – арахидоновой, докозагексаеновой (омега-3), суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой омега-3 ПНЖК, суммарный уровень всех омега-3 ПНЖК оказались ниже у больных АЖБП, чем у здоровых мужчин.

Использование уровней отдельных ЖК как маркеров для различения пациентов с АЖБП от здоровых лиц показало высокую диагностическую точность: для пальмитолеиновой кислоты – AUC 0,854, чувствительность 82,6%, специфичность 77,8%; для арахидоновой кислоты – AUC 0,825, чувствительность 84%, специфичность 78%; для суммарного содержания МНЖК – AUC 0,804, чувствительность 65,2%, специфичность 81,5%. Использование «панели» ЖК (C16:1;9, сумма МНЖК, n6/n3 ПНЖК, C22:6 n-3, C20:0) обеспечило достаточно высокие уровни чувствительности (79%) и специфичности (81%) (AUC 0,808).

Выявлены разнонаправленные ассоциации уровней ЖК мембран эритроцитов между собой и с показателями печеночных проб, липидного профиля.

Поступила / Received 04.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2023
Принята в печать / Accepted 20.10.2023



Список литературы / References

- Bardach AE, Alcaraz AO, Ciapponi A, Garay OU, Riviere AP, Palacios A et al. Alcohol consumption's attributable disease burden and cost-effectiveness of targeted public health interventions: a systematic review of mathematical models. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1378. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7771-4>.
- Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU et al. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2712. <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>.
- Kang X, Zhong W, Liu J, Song Z, McClain CJ, Kang YJ, Zhou Z. Zinc supplementation reverses alcohol-induced steatosis in mice through reactivating hepatocyte nuclear factor-4alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Hepatology*. 2009;50(4):1241–1250. <https://doi.org/10.1002/hep.23090>.
- Berk PD, Zhou S, Bradbury MW. Increased hepatocellular uptake of long chain fatty acids occurs by different mechanisms in fatty livers due to obesity or excess ethanol use, contributing to development of steatohepatitis in both settings. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2005;116:335–345. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16555625/>.
- Jia Y. The Roles of Epigenetic Regulators and Inflammation in Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis in Patients with Alcoholic Steatohepatitis (ASH) vs Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Clin Oncol Res*. 2019;2(3):2–7. <https://doi.org/10.31487/j.COR.2019.03.04>.
- Hajifathalian K, Torabi Sagvand B, McCullough AJ. Effect of Alcohol Consumption on Survival in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A National Prospective Cohort Study. *Hepatology*. 2019;70(2):511–521. <https://doi.org/10.1002/hep.30226>.
- Rasineni K, Casey CA. Molecular mechanism of alcoholic fatty liver. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(3):299–303. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.96297>.
- Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci*. 2022;18(5):1133–1156. <https://doi.org/10.5114/aoms/152921>.
- Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr*. 2002;5(6A):865–871. <https://doi.org/10.1079/phn2002391>.
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):e16–e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
- Кручинина МВ, Кручинин ВН, Прудникова ЯИ, Громов АА, Шашков МВ, Соколова АС. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(2):50–61. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61>.
- Kruchinina MV, Kruchinin VN, Prudnikova YI, Gromov AA, Shashkov MV, Sokolova AS. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and

- serum of patients with colorectal cancer in novosibirsk. *Uspehi Molekularnoy Onkologii*. 2018;5(2):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61>.
12. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001;45:5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
 13. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–3373. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>.
 14. Подымова СД. *Болезни печени*. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: МИА; 2018. 984 с.
 15. Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(1):E10–E16. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00011.2008>.
 16. French SW. Ethanol and hepatocellular injury. *Clin Lab Med*. 1996;16(2):289–306. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792073>.
 17. Zhou Z, Wang L, Song Z, Lambert JC, McClain CJ, Kang YJ. A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF- α production. *Am J Pathol*. 2003;163(3):1137–1146. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63473-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63473-6).
 18. Katan MB, van Birgelen A, Deslypere JP, Penders M, van Staveren WA. Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids. *Ann Nutr Metab*. 1991;35(5):249–252. <https://doi.org/10.1159/000177653>.
 19. Lee JJ, Lambert JE, Hovhannisyun Y, Ramos-Roman MA, Trombld JR, Wagner DA, Parks EJ. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(1):34–43. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092262>.
 20. Guo R, Chen L, Zhu J, Li J, Ding Q, Chang K et al. Monounsaturated fatty acid-enriched olive oil exacerbates chronic alcohol-induced hepatic steatosis and liver injury in C57BL/6J mice. *Food Funct*. 2023;14(5):1573–1583. <https://doi.org/10.1039/d2fo03323b>.
 21. Ronis MJ, Korourian S, Zipperman M, Hakkak R, Badger TM. Dietary saturated fat reduces alcoholic hepatotoxicity in rats by altering fatty acid metabolism and membrane composition. *J Nutr*. 2004;134(4):904–912. <https://doi.org/10.1093/jn/134.4.904>.
 22. Chen P, Torralba M, Tan J, Embree M, Zengler K, Stärkel P et al. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 2015;148(1):203–214.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.014>.
 23. Saraswathi V, Kumar N, Gopal T, Bhatt S, Ai W, Ma C et al. Lauric Acid versus Palmitic Acid: Effects on Adipose Tissue Inflammation, Insulin Resistance, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obesity. *Biology (Basel)*. 2020;9(11):346. <https://doi.org/10.3390/biology9110346>.
 24. Yoo W, Gjuka D, Stevenson HL, Song X, Shen H, Yoo SY et al. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189965>.
 25. Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules*. 2015;20(2):2425–2444. <https://doi.org/10.3390/molecules20022425>.
 26. Khaw KT, Friesen MD, Riboli E, Luben R, Wareham N. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: the EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med*. 2012;9(7):e1001255. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001255>.
 27. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, Imamura F, Kröger J, Schulze MB et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):810–818. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70146-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70146-9).
 28. Shapiro H, Tehilla M, Attal-Singer J, Bruck R, Luzzatti R, Singer P. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2011;30(1):6–19. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.06.001>.
 29. Lakshman MR. Some novel insights into the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Alcohol*. 2004;34(1):45–48. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2004.08.004>.
 30. Huang LL, Wan JB, Wang B, He CW, Ma H, Li TW, Kang JX. Suppression of acute ethanol-induced hepatic steatosis by docosahexaenoic acid is associated with downregulation of stearoyl-CoA desaturase 1 and inflammatory cytokines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;88(5):347–353. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.02.002>.
 31. Kirpich IA, Miller ME, Cave MC, Joshi-Barve S, McClain CJ. Alcoholic Liver Disease: Update on the Role of Dietary Fat. *Biomolecules*. 2016;6(1):1. <https://doi.org/10.3390/biom6010001>.
 32. Song BJ, Moon KH, Olsson NU, Salem N Jr. Prevention of alcoholic fatty liver and mitochondrial dysfunction in the rat by long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Hepatol*. 2008;49(2):262–273. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.04.023>.
 33. Wada S, Yamazaki T, Kawano Y, Miura S, Ezaki O. Fish oil fed prior to ethanol administration prevents acute ethanol-induced fatty liver in mice. *J Hepatol*. 2008;49(3):441–450. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.04.026>.
 34. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology*. 2003;38(6):1529–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.09.028>.
 35. Sachan DS, Yatim AM, Daily JW. Comparative effects of dietary corn oil, safflower oil, fish oil and palm oil on metabolism of ethanol and carnitine in the rat. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(3):233–238. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719215>.
 36. Nanji AA, Zhao S, Sadrzadeh SM, Dannenberg AJ, Tahan SR, Waxman DJ. Markedly enhanced cytochrome P450 2E1 induction and lipid peroxidation is associated with severe liver injury in fish oil-ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(5):1280–1285. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb00119.x>.
 37. Dietary α -linolenic acid-rich flaxseed oil prevents against alcoholic hepatic steatosis via ameliorating lipid homeostasis at adipose tissue-liver axis in mice. *Sci Rep*. 2016;6:26826. <https://doi.org/10.1038/srep26826>.
 38. Taylor CG, Noto AD, Stringer DM, Froese S, Malcolmson L. Dietary milled flaxseed and flaxseed oil improve N-3 fatty acid status and do not affect glycemic control in individuals with well-controlled type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2010;29(1):72–80. <https://doi.org/10.1080/07315724.2010.10719819>.
 39. Warner DR, Liu H, Miller ME, Ramsden CE, Gao B, Feldstein AE et al. Dietary Linoleic Acid and Its Oxidized Metabolites Exacerbate Liver Injury Caused by Ethanol via Induction of Hepatic Proinflammatory Response in Mice. *Am J Pathol*. 2017;187(10):2232–2245. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.06.008>.
 40. Zhang W, Zhong W, Sun Q, Sun X, Zhou Z. Hepatic overproduction of 13-HODE due to ALOX15 upregulation contributes to alcohol-induced liver injury in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):8976. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02759-0>.
 41. Bradbury MW. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(2):G194–G198. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00413.2005>.
 42. Huang W, Wang B, Li X, Kang JX. Endogenously elevated n-3 polyunsaturated fatty acids alleviate acute ethanol-induced liver steatosis. *Biofactors*. 2015;41(6):453–462. <https://doi.org/10.1002/biof.1246>.
 43. Wang M, Zhang X, Ma LJ, Feng RB, Yan C, Su H et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate ethanol-induced adipose hyperlipolysis: A mechanism for hepatoprotective effect against alcoholic liver disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(12):3190–3201. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.026>.
 44. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Adv Nutr*. 2015;6(5):513–540. <https://doi.org/10.3945/an.114.007732>.
 45. Gao B, Lang S, Duan Y, Wang Y, Shawcross DL, Louvet A et al. Serum and Fecal Oxylipins in Patients with Alcohol-Related Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1878–1892. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05638-y>.
 46. Raszeja-Wyszomirska J, Safranow K, Milkiewicz M, Milkiewicz P, Szykowska A, Stachowska E. Lipidic last breath of life in patients with alcoholic liver disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012;99(1-2):51–56. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.06.001>.
 47. Liu H, Beier JL, Arteel GE, Ramsden CE, Feldstein AE, McClain CJ, Kirpich IA. Transient receptor potential vanilloid 1 gene deficiency ameliorates hepatic injury in a mouse model of chronic binge alcohol-induced alcoholic liver disease. *Am J Pathol*. 2015;185(1):43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.09.007>.
 48. Warner DR, Liu H, Ghosh Dastidar S, Warner JB, Prodan MAI, Yin X et al. Ethanol and unsaturated dietary fat induce unique patterns of hepatic ω -6 and ω -3 PUFA oxylipins in a mouse model of alcoholic liver disease. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204119>.
 49. Chen WY, Zhang J, Ghare S, Barve S, McClain C, Joshi-Barve S. Acrolein Is a Pathogenic Mediator of Alcoholic Liver Disease and the Scavenger Hydralazine Is Protective in Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(5):685–700. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.05.010>.
 50. Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Bătkaï S, Mukhopadhyay P et al. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab*. 2008;7(3):227–235. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.12.007>.
 51. Trebiccka J, Racz I, Siegmund SV, Cara E, Granzow M, Schierwagen R et al. Role of cannabinoid receptors in alcoholic hepatic injury: steatosis and fibrogenesis are increased in CB2 receptor-deficient mice and decreased in CB1 receptor knockouts. *Liver Int*. 2011;31(6):860–870. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02496.x>.
 52. Louvet A, Teixeira-Clerc F, Chobert MN, Deveaux V, Pavoiné C, Zimmer A et al. Cannabinoid CB2 receptors protect against alcoholic liver disease by regulating Kupffer cell polarization in mice. *Hepatology*. 2011;54(4):1217–1226. <https://doi.org/10.1002/hep.24524>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Кручинина, А.В. Белковец, Н.Ю. Николаев
 Концепция и дизайн исследования – М.В. Кручинина, А.В. Белковец, Н.Ю. Николаев, А.К. Овсянникова
 Написание текста – М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, Н.Ю. Николаев
 Сбор и обработка материала – М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, А.В. Белковец
 Обзор литературы – М.В. Кручинина, Н.Ю. Николаев
 Перевод на английский язык – М.В. Кручинина, А.В. Белковец
 Анализ материала – М.В. Кручинина, Н.Ю. Николаев, А.В. Белковец, А.К. Овсянникова
 Статистическая обработка – М.В. Кручинина, Н.Ю. Николаев
 Редактирование – М.В. Кручинина, М.В. Паруликова
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Кручинина, Н.Ю. Николаев, А.В. Белковец, А.К. Овсянникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Margarita V. Kruchinina, Anna V. Belkovets, Konstantin Yu. Nikolaev
 Study concept and design – Margarita V. Kruchinina, Anna V. Belkovets, Konstantin Yu. Nikolaev, A.K. Ovsyannikova
 Text development – Margarita V. Kruchinina, Marina V. Parulikova, Konstantin Yu. Nikolaev
 Collection and processing of material – Margarita V. Kruchinina, Marina V. Parulikova, Anna V. Belkovets
 Literature review – Margarita V. Kruchinina, Konstantin Yu. Nikolaev
 Translation into English – Margarita V. Kruchinina, Anna V. Belkovets
 Material analysis – Margarita V. Kruchinina, Konstantin Yu. Nikolaev, Anna V. Belkovets, A.K. Ovsyannikova
 Statistical processing – Margarita V. Kruchinina, Konstantin Yu. Nikolaev
 Editing – Margarita V. Kruchinina, Marina V. Parulikova
 Approval of the final version of the article – Margarita V. Kruchinina, Konstantin Yu. Nikolaev, Anna V. Belkovets, Alla K. Ovsyannikova

Информация об авторах:

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией гастроэнтерологии, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; kruchmargo@yandex.ru

Паруликова Марина Владимировна, старший преподаватель Отдела образования, врач-гастроэнтеролог, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; m_parulikova@mail.ru

Белковец Анна Владимировна, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; a_belkovets@bk.ru

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией неотложной терапии, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; nikolaevky@yandex.ru

Овсянникова Алла Константиновна, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; aknikolaeva@bk.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Gastroenterology, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; kruchmargo@yandex.ru

Marina V. Parulikova, Senior Lecturer of the Department of Education, gastroenterologist, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; m_parulikova@mail.ru

Anna V. Belkovets, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Gastroenterology, Head of the Clinic, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; a_belkovets@bk.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; nikolaevky@yandex.ru

Alla K. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratories of Clinical, Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; aknikolaeva@bk.ru

Применение фитокомпонентов в комплексной терапии хронического некалькулезного холецистита

В.В. Скворцов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Э.А. Малякина², <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>, golieva133@yandex.ru

Г.И. Малякин³, <https://orcid.org/0000-0002-1128-2678>, malyakin_g_i@staff.sechenov.ru

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Некалькулезный холецистит – это форма холецистита, обусловленная дисфункцией или гипокинезом желчного пузыря. Полиэтиологичность и множественность механизмов патогенеза данного заболевания требует различных подходов к его коррекции. В этой ситуации фитопрепараты, содержащие компоненты природного происхождения, заслуживают особого внимания в комплексе с основной терапией. Куркумин оказывает защитное действие против холестаза через фarnезоидный X-рецептор, что приводит к восстановлению гомеостаза желчных кислот и противодействию воспалительным реакциям и, как следствие, к снижению холестаза. Несколько исследований показали, что куркумин обладает способностью сокращать желчный пузырь. Несмотря на наличие большого количества разнообразных полезных свойств, широкое применение куркумина в медицинской практике до последнего времени ограничивалось его низкой биодоступностью. Были синтезированы формы с повышенной биодоступностью, например кавакуркумин. Использование экстракта листьев артишока в гастроэнтерологии основано на его сильном антидиспептическом действии, опосредованном желчегонной активностью. В исследованиях показано, что желчегонный эффект артишока был более выраженным, чем у эталонного препарата. В литературе не встречается прямое действие фитокомпонентов ромашки на состояние желчного пузыря и функцию желчеоттока, однако возможно опосредованное действие на его работу. Данные свойства делают экстракт цветков ромашки хорошим дополнением к комплексной терапии. Таким образом, комплекс из указанных синергичных компонентов может применяться у лиц, страдающих хроническими заболеваниями желчевыводящих путей, при функциональных расстройствах, в период лечения в составе комплексной терапии, с целью профилактики обострений и prolongирования ремиссии, а также у здоровых лиц для профилактики этих заболеваний.

Ключевые слова: дисфункция желчного пузыря, фитопрепараты, куркумин, экстракт листьев артишока, экстракт цветков ромашки

Для цитирования: Скворцов ВВ, Малякина ЭА, Малякин ГИ. Применение фитокомпонентов в комплексной терапии хронического некалькулезного холецистита. *Медицинский совет*. 2023;17(18):97–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-394>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of phytocomponents in the complex therapy of chronic non-calculous cholecystitis

Vsevolod V. Skvortsov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Ellina A. Malyakina², <https://orcid.org/0000-0002-6433-9068>, golieva133@yandex.ru

Georgiy I. Malyakin³, <https://orcid.org/0000-0002-1128-2678>, malyakin_g_i@staff.sechenov.ru

¹ Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

² Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Abrikosovky Lane, Moscow, 119435, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Non-calculous cholecystitis is a form of cholecystitis caused by dysfunction or hypokinesis of the gallbladder. The polyetiology and multiplicity of the pathogenesis of this disease requires different approaches to its correction. In this situation, phyto-preparations containing components of origin provide special attention in combination with the main therapy. Curcumin has a strong protective effect against cholestasis through farnesoid X receptors, resulting in a release of bile acid homeostasis and counteracting inflammatory inflammation and as a manifestation of cholestasis. Several studies show that curcumin requires a contraction of the gallbladder. Despite the presence of many useful properties, the widespread use of curcumin in medical practice was limited by its limited bioavailability. Forms with increased bioavailability have been synthesized, such as kavacurcumin. The use of artichoke leaf extract in gastroenterology is based on its strong antidyspeptic effect, mediated by choleric activity. As study show, the choleric effect of the artichoke was more pronounced than that of the reference drug. In the description, there is no direct effect of chamomile phytocomponents on the state of bile compatibility and the function

of bile outflow, however, an indirect effect on its work is possible. The results make chamomile flower extract a good addition to therapy. Thus, due to the occurrence of synergistic components, the complex is found in individuals, in patients with chronic diseases of the biliary tract, with functional disorders, the period of treatment in long-term complex therapy, with the prevention of exacerbation and prolongation of remission, as well as in healthy individuals for the prevention of these diseases.

Keywords: dysfunction of the gallbladder, phytopreparations, curcumin, artichoke leaf extract, chamomile flower extract, chronic non-calculous cholecystitis

For citation: Skvortsov VV, Malyakina EA, Malyakin GI. The role of phytochemicals in the complex therapy of chronic non-calculous cholecystitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):97–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-394>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фитотерапия определяется как терапевтическое применение растений (*греч.* phytos) целиком, частично (цветок, лист, стебель, корень) или в виде экстракта (отвар, дистиллят, эфирное масло). Самое раннее упоминание об этом виде терапии можно найти в «Классике травничества Божественного фермера», составленной более 2 800 лет назад китайским автором Шен Нонгом. Потребление человеком растительных продуктов можно рассматривать в двух широких плоскостях: с точки зрения воздействия растений на человека в целом, что является точкой зрения травника, и более научное видение, сосредоточенное на взаимодействии химических компонентов растений с молекулами-мишенями, чем определяется их фармакологический эффект [1].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2011 г. 70–90% населения развивающихся стран употребляли травы. Это связано с преимуществами фитотерапии, из которых выделяются: историческая длительность применения, редкое развитие толерантности, возможность длительного применения, низкая токсичность, относительно низкая стоимость [2].

Некалькулезный холецистит – это форма холецистита, обусловленная дисфункцией или гипокинезом желчного пузыря. Данное состояние может быть вызвано различными факторами, такими как продолжительные периоды голодания, полное парентеральное питание и резкая потеря веса, обширные оперативные вмешательства, инсульт, инфаркт миокарда, сепсис, тяжелые ожоги, тяжелые травмы. Полиэтиологичность и множественность механизмов патогенеза данного заболевания требует различных подходов к его коррекции. В этой ситуации фитопрепараты, содержащие компоненты природного происхождения, заслуживают особенного внимания в комплексе с основной терапией [3, 4].

ВЫСОКОДОСТУПНЫЙ КУРКУМИН

Исследования, проведенные за последние полвека, показали, что куркумин (диферулоилметан), компонент куркумы золотой пряности (*Curcuma longa*), может модулировать несколько клеточных сигнальных путей. Обширные клинические испытания за последнюю четверть века были посвящены фармакокинетике, безопасности и эффективности этого натурпродукта против многочисленных заболеваний у людей. Куркумин обладает

гепатопротективным эффектом, снижает степень алкогольной интоксикации. Исследования с увеличением дозы показали безопасность куркумина в дозах до 12 г в день в течение 3 мес. [5].

Куркумин оказывает защитное действие против холестаза через фарнезоидный X-рецептор, что приводит к восстановлению гомеостаза желчных кислот и противодействию воспалительным реакциям и, как следствие, к снижению холестаза. Этот эффект возникал также у пациентов после холецистэктомии [6].

Несколько исследований показали, что куркумин обладает способностью сокращать желчный пузырь и может быть потенциальным средством для профилактики заболеваний этого органа. Например, A. Rasyid et al. изучали влияние куркумина и плацебо на функцию желчного пузыря. 12 здоровых добровольцев (8 мужчин и 4 женщины) в возрасте 20–50 лет получали куркумин в дозах 20, 40 и 80 мг, измеряли длину, ширину и глубину пузыря для расчета его объема в течение двух часов. Объемы желчного пузыря не отличались статистически до приема куркумина. Однако после приема куркумина в трех разных дозах объем органа значительно уменьшился [7, 8].

Несмотря на наличие большого количества разнообразных полезных свойств, широкое применение куркумина в медицинской практике до последнего времени ограничивалось его низкой биодоступностью. Были синтезированы формы с повышенной биодоступностью, например кавакуркумин, который представляет собой запатентованное соединение куркумина с гамма-циклодекстрином [9]. В исследовании M. Purpura двенадцать здоровых добровольцев приняли участие в двойном слепом перекрестном исследовании, в котором определялись концентрации в плазме отдельных куркуминоидов в течение 12 ч после приема различных его форм, в т. ч. с повышенной биодоступностью. Форма куркумина с гамма-циклодекстрином показала самые высокие концентрации куркумина, деметоксикуркумина и общего количества куркуминоидов в плазме на протяжении всего времени [10].

ЭКСТРАКТ ЛИСТЬЕВ АРТИШОКА

Использовался в пищу как лечебное средство еще в IV в. до н. э. Ученик Аристотеля по имени Теофраст был первым, кто подробно описал растение. Традиционное использование экстракта листьев артишока в гастро-

энтерологии основано на его сильном антидиспептическом действии, опосредованном желчегонной активностью. В составе имеется высокое содержание минералов (калий, натрий и фосфор), витамина С, клетчатки, полифенолов, флавонов, инулина и гидроксидинаматов, а также важные антиоксидантные соединения: цинарин и хлорогеновая кислота, сочетание 1,3-охиновой кислоты с двумя молекулами кофейной кислоты 1,3-диокафеоилхинной кислоты (цинарин) и 5-о-кофеоилхинной кислоты (цирогенной кислоты) [11, 12].

Целью исследования S. Rodriguez было изучение влияния на желчеотток и образование желчных соединений у крыс Вистар после однократного и многократного (два раза в день в течение 7 дней подряд) перорального введения указанного фитопрепарата. Значительное увеличение желчеотделения наблюдалось как после первого применения экстракта, так и после повторного введения. Желчегонные эффекты были аналогичны действию эталонного (соединения дегидрохололевой кислоты). Общие желчные кислоты, холестерин и фосфолипиды определяли ферментативным анализом. На протяжении всего эксперимента наблюдался сильный, вызванный экстрактом подъем общей концентрации желчных кислот. При самой высокой дозе (400 мг/кг) было получено значительное увеличение после однократного и многократного введения. Желчегонный эффект артишока был более выраженным, чем у эталонного препарата [13].

Статистически значимый желчегонный эффект артишока был также подтвержден в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном клиническом исследовании R. Kirchoff на 20 мужчинах с острыми или хроническими нарушениями обмена веществ [14].

ЭКСТРАКТ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ

Два разных вида растений с похожими эффектами известны как ромашки: немецкая ромашка (*Matricaria recutita*) и римская ромашка (*Chamaemelum nobile*). Оба содержат аналогичные ингредиенты, включая сесквитерпены (бисаболол, фарнезен), сесквитерпенлактоны (хамазулен, матрицин), флавоноиды (апигенин, лютеолин) и летучие масла. Экстракт ромашки используется перорально как успокаивающее средство и при желудочно-кишечных заболеваниях [15].

Согласно систематическому обзору, проведенному S. Miraj и S. Alesaeidi, фитокomпонент обладает следующими эффектами: антибактериальным, антиоксидантным, противовоспалительным, гепатопротективным, гастропротективным, гиполипидемическим и противодиарейным [16]. В литературе не встречается прямое действие фитокomпонентов ромашки на состояние желчного пузыря и функцию желчеоттока, однако возможно опосредованное действие на его работу [17]. Гастропротекторные эффекты опосредованы снижением уровня малонового диальдегида, повышением уровня глутатиона, защитой сульфгидрильных групп желудка и противоположным действием внутриклеточных медиаторов, таких как свободное железо, перекись водорода и кальций [18, 19]. Данные свойства делают экстракт цветков ромашки хорошим дополнением к комплексной терапии.

Хронический некалькулезный холецистит представляет собой серьезное заболевание, которое может вызвать ряд опасных осложнений. Большинство пациентов пожилые, ослабленные и имеют множество сопутствующих заболеваний. Наиболее предпочтительный способ лечения – лапароскопическая холецистэктомия. Однако, ввиду различных ситуаций, она не всегда возможна [20]. В таких случаях целесообразно назначение растительного комплекса на основе вышеперечисленных трав.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полимодальность действия и широкий спектр эффектов биологически активных компонентов куркумина, экстракта листьев артишока и экстракта цветков ромашки дают возможность оказывать регулирующее действие на ключевые органы пищеварительной системы: желудок, поджелудочную железу, печень и желчный пузырь. Высокобиодоступный куркумин, экстракт листьев артишока и экстракт цветков ромашки могут применяться в качестве средства профилактики и реабилитации у лиц, страдающих хроническими заболеваниями желчевыводящих путей, при функциональных расстройствах, в период лечения в составе комплексной терапии, с целью профилактики обострений и продления ремиссии, а также у здоровых лиц для профилактики этих заболеваний. 

Поступила / Received 27.03.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2023

Принята в печать / Accepted 30.06.2023

Список литературы / References

- Barkat MA, Goyal A, Barkat HA, Salauddin M, Pottoo FH, Anwer ET. Herbal Medicine: Clinical Perspective and Regulatory Status. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2021;24(10):1573–1582. <https://doi.org/10.2174/1386207323999201110192942>.
- Wu CH, Wang CC, Tsai MT, Huang WT, Kennedy J. Trend and pattern of herb and supplement use in the United States: results from the 2002, 2007, and 2012 national health interview surveys. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:872320. <https://doi.org/10.1155/2014/872320>.
- Ismaili-Jaha V, Toro H, Spahi L, Azemi M, Hoxha-Kamberi T, Avdiu M et al. Gallbladder ascariasis in Kosovo – focus on ultrasound and conservative therapy: a case series. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1536-4>.
- Walsh K, Goutos I, Dheansa B. Acute Acalculous Cholecystitis in Burns: A Review. *J Burn Care Res*. 2018;39(5):724–728. <https://doi.org/10.1095/jbcr/irx055>.
- Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013;15(1):195–218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>.
- Yang F, Tang X, Ding L, Zhou Y, Yang Q, Gong J et al. Curcumin protects ANIT-induced cholestasis through signaling pathway of FXR-regulated bile acid and inflammation. *Sci Rep*. 2016;6:33052. <https://doi.org/10.1038/srep33052>.
- Yang C, Su X, Liu A, Zhang L, Yu A, Xi Y, Zhai G. Advances in clinical study of curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):1966–1973. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116307>.
- Rasyid A, Rahman AR, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11(4):314–318. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.2002.00296.x>.
- Teymouri M, Barati N, Pirro M, Sahebkar A. Biological and pharmacological evaluation of dimethoxycurcumin: A metabolically stable curcumin analogue

- with a promising therapeutic potential. *J Cell Physiol.* 2018;233(1):124–140. <https://doi.org/10.1002/jcp.25749>.
10. Purpura M, Lowery RP, Wilson JM, Mannan H, Münch G, Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr.* 2018;57(3):929–938. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1376-9>.
 11. Ben Salem M, Affes H, Ksouda K, Dhoubi R, Sahnoun Z, Hammami S, Zeghal KM et al. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015;70(4):441–453. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0503-8>.
 12. Hitl M, Gavarić N, Kladar N, Brkić S, Samojlik I, Dragović G, Božin B. Herbal preparations use in prevention and treatment of gastrointestinal and hepatic disorders-Data from Vojvodina, Serbia. *Complement Ther Med.* 2019;43:265–270. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.02.018>.
 13. Saénz Rodríguez T, García Giménez D, de la Puerta Vázquez R. Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine.* 2002;9(8):687–693. <https://doi.org/10.1078/094471102321621278>.
 14. Kirchoff R, Beckers C, Kirchoff GM, Trinczek-Gärtner H, Petrowicz O, Reimann HJ. Increase in cholelithiasis by means of artichoke extract. *Phytomedicine.* 1994;1(2):107–115. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80027-9](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80027-9).
 15. Shebbo S, El Joumaa M, Kawach R, Borjac J. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla* aqueous extract against 1,2-Dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice. *Heliyon.* 2020;6(6):e04082. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04082>.
 16. Miraj S, Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recuita chamomile* (chamomile). *Electron Physician.* 2016;8(9):3024–3031. <https://doi.org/10.19082/3024>.
 17. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, Morales-González Á. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14787–14804. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14787>.
 18. Cemek M, Yilmaz E, Büyükkuroğlu ME. Protective effect of *Matricaria chamomilla* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Pharm Biol.* 2010;48:757–763. <https://doi.org/10.3109/13880200903296147>.
 19. Jabri MA, Aissani N, Tounsi H, Sakly M, Marzouki L, Sebai H. Protective effect of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract against alcohol-induced injury in rat gastric mucosa. *Pathophysiology.* 2017;24:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2016.11.001>.
 20. Soria Aledo V, Galindo Iñiguez L, Flores Funes D, Carrasco Prats M, Aguayo Albasini JL. Is cholecystectomy the treatment of choice for acute acalculous cholecystitis? A systematic review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(10):708–718. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4902/2017>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Скворцов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Скворцов, Э.А. Малякина

Написание текста – В.В. Скворцов, Г.И. Малякин

Сбор и обработка материала – Э.А. Малякина, Г.И. Малякин

Обзор литературы – В.В. Скворцов, Э.А. Малякина, Г.И. Малякин

Перевод на английский язык – Г.И. Малякин

Анализ материала – В.В. Скворцов, Э.А. Малякина

Редактирование – Г.И. Малякин

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Скворцов, Э.А. Малякина, Г.И. Малякин

Contribution of authors:

Concept of the article – Vsevolod V. Skvortsov

Study concept and design – Vsevolod V. Skvortsov, Ellina A. Malyakina

Text development – Vsevolod V. Skvortsov, Georgiy I. Malyakin

Collection and processing of material – Ellina A. Malyakina, Georgiy I. Malyakin

Literature review – Vsevolod V. Skvortsov, Ellina A. Malyakina, Georgiy I. Malyakin

Translation into English – Georgiy I. Malyakin

Material analysis – Vsevolod V. Skvortsov, Ellina A. Malyakina

Editing – Georgiy I. Malyakin

Approval of the final version of the article – Vsevolod V. Skvortsov, Ellina A. Malyakina, Georgiy I. Malyakin

Информация об авторах:

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

Малякина Элина Альбертовна, ординатор 2-го года, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119991, Россия, Москва, Абрикосовский переулок, д. 2; golieva133@yandex.ru

Малякин Георгий Ильич, ординатор 2-го года, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; malyakin_g_i@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

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

Ellina A. Malyakina, 2nd year Resident, Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Abrikosovky Lane, Moscow, 119435, Russia; golieva133@yandex.ru

Georgiy I. Malyakin, 2nd year Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; malyakin_g_i@staff.sechenov.ru

Болевой абдоминальный синдром у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: особенности подбора терапии

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

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

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является важной социальной проблемой, поскольку часто диагностируется у лиц молодого трудоспособного возраста, значительно влияет на качество жизни пациентов и наносит экономический ущерб обществу. СРК – это хроническое функциональное заболевание кишечника, основным проявлением которого является боль в сочетании с изменением дефекации, частоты и характера стула. Механизм формирования болевого абдоминального синдрома обусловлен нарушением взаимодействия по оси «мозг – кишечник», что приводит к изменению регуляции моторной функции кишечника и развитию висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ). Абдоминальная боль, как проявление СРК, в первую очередь связана со спазмом гладкой мускулатуры кишечника. Препаратами первой линии в купировании болевого синдрома являются спазмолитики, снижающие тонус и сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника, эффективно справляясь с болью в животе. Отечественный фармацевтический рынок представлен разными группами мышечных миорелаксантов, среди которых особую актуальность для пациентов с СРК представляют блокаторы кальциевых каналов. Представителем последних является препарат Отилония бромид, широко использующийся во всем мире, является эффективным и безопасным, хорошо переносится и превосходит плацебо в отношении уменьшения симптомов и предотвращения рецидива боли у пациентов с СРК. Эффективность отилония бромида обусловлена тройным механизмом действия: блокадой кальциевых каналов (купирование спазма), антагонизмом в отношении тахикононовых рецепторов NK2 (влияние на ВГЧ) и ингибированием ацетилхолиновых мускариновых рецепторов (M3-XP) (уменьшение кишечной секреции). В данной статье представлен небольшой обзор литературы по причинам и механизма развития боли при СРК, а также возможностям ее купирования, в первую очередь с применением гладкомышечных миорелаксантов, а именно – отилония бромида.

Ключевые слова: абдоминальная боль, висцеральная гиперчувствительность, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, отилония бромид

Для цитирования: Пахомова ИГ. Болевой абдоминальный синдром у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: особенности подбора терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(18):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-360>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Abdominal pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome: features of selection of therapy

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

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

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is an important social problem, since it is often diagnosed in people of young working age, significantly affects the quality of life of patients and causes economic damage to society. IBS is a chronic functional bowel disease, the main manifestation of which is pain combined with changes in bowel movements, frequency and character of stool. The mechanism of formation of abdominal pain syndrome is due to a disruption in the interaction along the brain-gut axis, which leads to changes in the regulation of intestinal motor function and the development of visceral hypersensitivity (VH). Abdominal pain as a manifestation of IBS is primarily associated with spasm of intestinal smooth muscles. The first-line drugs for pain relief are antispasmodics, which reduce the tone and contractility of intestinal smooth muscles, effectively coping with abdominal pain. The domestic pharmaceutical market is represented by different groups of muscle relaxants, among which calcium channel blockers are of particular relevance for patients with IBS. Representative of the latter is the drug Otilonium bromide, which is widely used throughout the world, is effective and safe, well tolerated and superior to placebo in reducing symptoms and preventing relapse of pain in patients with IBS. The effectiveness of otilonium bromide is due to a triple mechanism of action: blockade of calcium channels (relief of spasm), antagonism of tachykinone NK2 receptors (effect on HHV) and inhibition of acetylcholine muscarinic receptors (M3-ChR) (reduction of intestinal secretion). This article presents a short review of the literature on the causes and mechanism of development of pain in IBS, as well as the possibilities of its relief, primarily with the use of smooth muscle relaxants, namely otilonium bromide.

Keywords: visceral hypersensitivity, abdominal pain, antispasmodics, calcium channel blockers, otilonium bromide

For citation: Pakhomova IG. Abdominal pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome: features of selection of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-360>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является самым распространенным функциональным заболеванием кишечника и крайне важной социальной проблемой, поскольку часто диагностируется у лиц молодого трудоспособного возраста, значительно влияет на качество жизни пациентов, наносит экономический ущерб обществу в плане прямых затрат на медицинское обслуживание и лечение, а также компенсацию временной нетрудоспособности [1, 2].

СРК – это долговременное хроническое заболевание, представляющее собой проблему не только для пациентов, но и для медицинских работников. Основная причина, по которой пациенты обращаются к врачу, это облегчение боли в животе [3].

СРК чаще болеют женщины, распространенность заболевания снижается с возрастом [1]. Одним из значимых факторов риска развития СРК является острая инфекция желудочно-кишечного тракта [4], после которой часто развивается постинфекционный СРК. Кроме того, наследственный семейный анамнез СРК также связан с повышенным риском развития данного страдания [5]. Хронический стресс, тревога, депрессия, психологическая нестабильность являются неблагоприятными жизненными событиями и вносят значимый вклад в манифестацию СРК или усиление боли [6]. Важно подчеркнуть, что СРК нередко сочетается с другими функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в первую очередь с функциональной диспепсией), что может оказывать влияние на тяжесть симптоматики СРК и усугублять его течение [6–8]. Интересными представляются данные опубликованного недавно систематического обзора, который показал, что плохой сон, ожирение, курение и абдоминальные операции связаны с повышенным риском развития нарушений взаимодействия по оси «мозг – кишечник» и развития СРК [9].

ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Согласно современным представлениям, СРК – это биопсихосоциальное функциональное кишечное расстройство, в основе которого лежит взаимодействие двух основных патогенетических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности. В Римских критериях IV 2016 г. постулируется, что абдоминальная боль (не дискомфорт) является доминирующим симптомом СРК, связана с дефекацией в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения [10].

Для постановки диагноза «СРК» пациент должен испытывать абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю в течение 3 последних месяцев, ассоциированную с 2 или более из следующих симптомов: связана с дефекацией; ассоциирована с изменением частоты стула; ассоциирована с изменением формы стула. Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад.

Хроническая боль (боль длительностью 6 мес. и более) при СРК может ощущаться в любом месте брюшной полости (живота), хотя чаще всего она возникает в нижней части живота. Состояние может ухудшаться вскоре после еды и облегчаться или иногда ухудшаться после дефекации. Это не всегда предсказуемо и может меняться со временем. Боль часто усиливается после нарушения диеты, при всплеске эмоций, на фоне нервного и физического переутомления, связана с дефекацией (не всегда уменьшается после акта дефекации или отхождения газов) и, что особенно важно, не беспокоит в ночное время [11, 12].

Для уточнения функционального характера боли необходимо исключить у пациентов т. н. «симптомы тревоги», или «красные флаги» [10]:

- при сборе жалоб и анамнеза: немотивированное уменьшение массы тела, начало заболевания в пожилом возрасте, сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), постоянная интенсивная боль в животе как единственный и основной симптом, прогрессирование выраженности симптомов, онкология толстой кишки у родственников;
- при физикальном обследовании: лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия;
- при лабораторном обследовании: кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, изменения биохимических показателей крови.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Доказано, что центральная нервная регуляция, в частности, ось «мозг – кишечник» (brain gut axis), играет важную роль в функционировании кишечника как в норме, так и при патологии. С одной стороны, повторяющиеся стрессы сопровождаются моторными расстройствами кишечника, с другой – на фоне повышенной рецепторной чувствительности в кишечнике вырабатываются афферентные стимулы, достигающие по чревному и блуждающему нервам центральных подкорковых и корковых отделов ЦНС, в свою очередь, изменяющих их функциональную деятельность. При этом в патологический процесс вовлекается интрамуральная нервная система кишечника, нарушается выработка некоторых кишечных гормонов (интестинального полипептида,

холецистокинина, мотилина и др.) и биогенных аминов (гистамина, серотонина, имеющих отчасти микробное происхождение; брадикинина), что усугубляет изменения в рецепторном аппарате кишечника [13, 14]. Особое место в формировании СРК отводится сенсорно-моторной дисфункции, в основе которой лежит изменение висцеральной чувствительности, в настоящее время она рассматривается в качестве первичного механизма, отвечающего за возникновение и интенсивность болевого синдрома при СРК [15]. При этом изменение висцеральной чувствительности имеет два аспекта: 1) усиливается восприятие боли (повышенная чувствительность к болевым стимулам и ощущению боли, вызванное неболевыми стимулами – гипералгезия); 2) нарушается двигательная активность кишечника, вызываемая болевыми воздействиями (аллодиния). Следовательно, изменения двигательной активности кишечника связаны с повышенной чувствительностью воспринимающего аппарата кишечника в ответ на нормальный стимул к сокращению, что проявляется гиперкинетической реакцией, а при нормальной чувствительности гиперкинетическим ответом.

В патогенезе развития болевого абдоминального синдрома важную роль играет сенсбилизация периферических нервов, обусловленная субклиническим иммунным воспалением, чаще всего с участием повышенного количества тучных клеток [16]. Хроническая боль при СРК зависит не только от конкретных факторов заболевания, но и от общих механизмов обработки боли, присущих мозгу, на которые в дальнейшем могут влиять психологические факторы. При этом сосуществование психологического дистресса при СРК вместе с другими патофизиологическими механизмами связано с более высокой интенсивностью симптомов [17].

КУПИРОВАНИЕ БОЛИ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Основными принципами и успехом терапии СРК является общее понимание врачом и пациентом природы заболевания, стратегии и задач с целью купирования в первую очередь болевого абдоминального синдрома (выбор препарата, ожидание и терпение до достижения терапевтического ответа на терапию и т. д.), что отражено в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника 2021 г. [18]. Рекомендации по влиянию на факторы образа жизни, физическую активность и диетические особенности являются основными составляющими терапии первой линии в рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов по лечению синдрома раздраженного кишечника 2021 г. [19]. Возможные подходы для купирования абдоминальной боли при СРК должны включать как фармакологические, так и нефармакологические варианты, желательны в комбинации.

Диетические рекомендации имеют важное значение, поскольку отмечено, что у большинства пациентов с СРК

определенные продукты питания вызывают симптомы (боль) со стороны желудочно-кишечного тракта [20]. Примерами продуктов, вызывающих симптомы СРК, являются молочные продукты, продукты, содержащие не полностью усвоившиеся углеводы, острая и жирная пища, продукты, содержащие пшеницу, а также продукты, которые связаны с высвобождением гистамина [21].

В настоящее время существует три диетических подхода, которые наиболее часто используются и изучаются при СРК. Традиционные диетические рекомендации, ключевыми принципами которых являются стимулирование привычек здорового питания (потребление достаточного количества жидкости, регулярное питание, отказ от еды слишком мало/слишком много) и сокращение потребления продуктов, которые могут спровоцировать симптомы (например, острая, жирная и обработанная пища; алкоголь, кофеин и газированные напитки) [22].

Диета с низким содержанием FODMAP (обозначает группу ферментируемых (F) углеводов – олиго- (O), ди- (D) и моносахаридов (M), а также полиолов (P), Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) включает трехэтапный процесс, при котором первоначально все содержание FODMAP выводится из организма в течение четырех-шести недель. После этого начального этапа постепенно вновь вводятся отдельные группы FODMAP для выявления дозозависимых триггеров симптомов, заканчивающийся этапом, когда диета становится персонализированной. Все эти шаги в идеале должны проводиться под руководством диетолога [23]. Согласно данным метаанализа, проведенного C.J. Black et al., диета с низким содержанием FODMAP превосходит традиционные диетические рекомендации [24].

Безглютеновая диета может быть эффективна у небольшого числа пациентов с СРК. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность безглютеновой диеты при СРК с противоречивыми и неоднородными результатами [25].

Среди фармакологических методов лечения рекомендуется рассматривать те, которые в первую очередь направлены на купирование болей в животе, могут обладать периферическим или центральным нейромодулирующим эффектом различного профиля.

Препаратами первой линии в купировании болевого абдоминального синдрома при СРК являются спазмолитики [18, 26]. Эффективность данной группы препаратов в сравнении с плацебо (58% и 46% соответственно) подтверждена в метаанализе 29 исследований, в которых приняли участие 2 333 пациента. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков оказался равным 7. На российском фармацевтическом рынке представлены различные по своему механизму действия группы спазмолитиков (*табл.*).

Механизм действия спазмолитика обусловлен влиянием на тот или иной компонент сокращения гладкомышечной клетки, сократительная активность которой достаточно сложна (*рис.*). На нее оказывают влияние

центральные (цефалические) рефлексы, локальные рефлексы, вызываемые растяжением полого органа и воздействием компонентов пищи, а также гуморальные факторы [27].

Различают тоническую и перистальтическую активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта. На уровне отдельной гладкомышечной клетки существует своя молекулярная иерархия событий,

● **Таблица.** Механизм действия основных мышечных релаксантов

● **Table.** Mechanism of action of main muscle relaxants

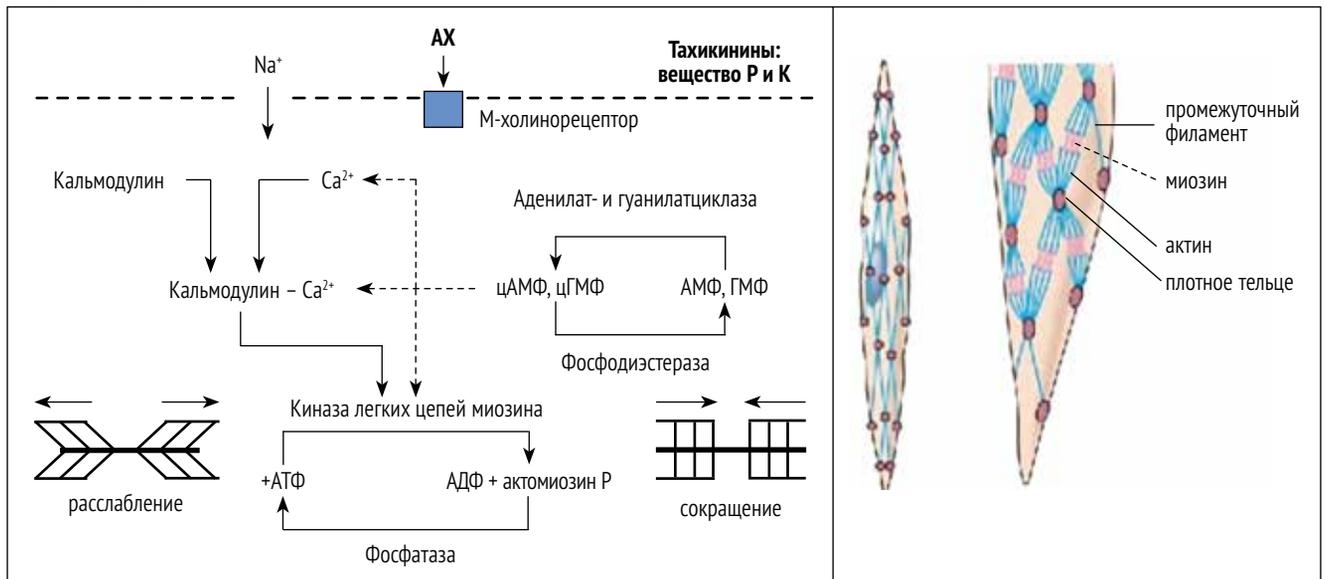
Этапы сокращения мышечного волокна	Классы лекарственных средств, блокирующих сокращение
Нейротропные спазмолитики	
Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	М-холиноблокаторы с воздействием на ЦНС: атропин, платифиллин, метацин, гастропрепин; без воздействия на ЦНС: гиосцина бутилбромид
Миотропные спазмолитики	
Открытие Na ⁺ -каналов и поступление Na ⁺ в клетку	Блокаторы Na ⁺ -каналов (мебеверин, гимекромон)
Открытие Ca ⁺⁺ -каналов и поступление Ca ⁺⁺ в клетку (из вне-/внутриклеточного депо), выход K ⁺ из клетки	Блокаторы Ca ⁺⁺ -каналов (пинавериум бромид, отилиония бромид, альверин)
Активация ФДЭ, распад цАМФ, обеспечение энергией сокращения МВ	Блокаторы ФДЭ (папаверин, дротаверин)
Комбинированные спазмолитики	Альверин + симетикон
Другие мышечные релаксанты	
Регуляция транспорта ионов Ca ⁺⁺ в клетку с участием серотониновых рецепторов	Антагонисты 5HT ₃ -, 5HT ₄ -рецепторов (ондансетрон, гранисетрон и трописетрон)
Регуляция сокращения МВ с участием опиоидных рецепторов	Агонист мю-/дельта-/каппа-рецепторов (тримебутин)

сопровождающая мышечное сокращение. На первом этапе осуществляется деполяризация клеточной мембраны, вызванная потенциалом действия, который передается на гладкомышечную клетку посредством стимуляции М-холинорецепторов, выделяющихся из нервных окончаний ацетилхолином. Важную роль играют также нейромедиаторы тахикинины (вещество Р и вещество К). Стимуляция ацетилхолином мускариновых рецепторов или воздействие тахикининов приводит к открытию натриевых каналов и поступлению Na⁺ в клетку. На втором этапе происходит высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных резервуаров и образование комплекса кальция с кальцийсвязывающим белком кальмодулином. Раскрытие кальциевых каналов опосредовано потенциалом действия и, как установлено, имеет тесную функциональную взаимосвязь с работой натриевой помпы. Третий этап – активация комплексом «кальций – кальмодулин» киназы легких цепей миозина, под действием которой происходит фосфорилирование легких цепей сократительного белка миозина и активация АТФазы актомиозина. Миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком – актином. Между актином и миозином устанавливаются активные «молекулярные мостики», благодаря которым волокна актина и миозина «сдвигаются» по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки. В период расслабления гладкомышечной клетки Ca²⁺ перераспределяются внутри саркоплазматического ретикулума клетки.

Как уже было отмечено выше, в основе возникновения болевого абдоминального синдрома лежит нарушение регуляции моторики желудочно-кишечного тракта и спастические изменения гладкомышечных волокон. А моторная функция желудочно-кишечного тракта определяется активностью гладкомышечных клеток, находящейся в прямой пропорциональной зависимости от концентрации цитозольного Ca²⁺. Следовательно, эффективной группой спазмолитиков для купирования

● **Рисунок.** Схема сокращения гладкомышечной клетки

● **Figure.** Diagram of smooth muscle cell contraction



боли у пациентов с СРК могут быть блокаторы Ca²⁺-каналов, представителем которых является Отилония бромид (на отечественном фармацевтическом рынке представлен препаратом Спазмомен).

Механизм действия Отилония бромида – комплексный и преимущественно состоит из блокирования кальциевых каналов L-типа; также отилоний связывается с мускариновыми рецепторами M1, M2, M4 и M5¹. Антагонизм в отношении M3-ассоциированных кальциевых сигналов в клетках крипт толстой кишки человека объясняет антисекреторное действие отилония бромида, особенно актуальное у пациентов с диарейным вариантом СРК. Кроме того, отилония бромид является антагонистом NK2-рецепторов, благодаря чему не только оказывает спазмолитическое действие, но и снижает периферическую сенсорную афферентную трансмиссию в центральную нервную систему (влияет на висцеральную гиперчувствительность).

Как четвертичное аммониевое соединение отилония бромид слабо абсорбируется в кишечнике и практически полностью выводится в неизменном виде с калом. В экспериментальных исследованиях отилоний после перорального приема накапливался в кишечной стенке и проявлял минимальную системную абсорбцию.

Эффективность отилония бромида (Спазмомен) в достижении контроля абдоминальной боли и других симптомов СРК подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах OBIS [28].

В исследовании принимало участие 355 человек. Дизайн включал 2-недельный вводный период односторонне слепого применения плацебо, после чего пациенты были рандомизированы в группы лечения Спазмоменом в дозе 40 мг 3 раза в сутки перед едой или плацебо по одной таблетке перед едой в течение 15 нед. Пациенты, которые достигли «успешных результатов лечения» в конце 15-недельного периода лечения, перешли в 10-недельный период последующего наблюдения без какого-либо дополнительного лечения. В рамках данного исследования запрещалось применять препараты экстренной помощи.

Согласно полученным результатам было установлено, что и отилония бромид, и плацебо достоверно уменьшали частоту абдоминальной боли во время фазы лечения по сравнению с исходным уровнем. В конце периода лечения терапевтический эффект отилония бромида был достоверно больше, чем плацебо (первичная конечная точка исследования OBIS, $p = 0,0376$). К концу периода лечения отилония бромид достоверно снижал выраженность вздутия живота ($p = 0,0209$). Общая эффективность лечения, по мнению пациентов, значительно улучшилась в обеих группах лечения на 5-й нед., с преобладанием отилония бромида – на 15-й нед. ($p = 0,0473$) по сравнению с плацебо.

При рассмотрении всего периода наблюдения вероятность отсутствия рецидивов была значимо выше в группе отилония бромида ($p = 0,038$), что может объясняться пролонгированным нахождением отилония в стенке

кишки благодаря его липофильным свойствам. Побочные эффекты регистрировались редко, среди них встречались сухость во рту, тошнота и головокружение, наиболее вероятно обусловленные способностью препарата связываться с периферическими и центральными мускариновыми рецепторами. Оптимальная переносимость отилония бромида была установлена в ходе коротких и длительных клинических исследований, в рамках которых пациенты принимали препарат в течение периода от 2 нед. до 2 лет [29].

В исследовании М.С. Хруцкой и соавт. [30], по оценке эффективности спазмолитиков у пациентов с хронической абдоминальной болью было показано, что пациенты с СРК, принимавшие Спазмомен ($n = 37$), отмечали уменьшение абдоминальной боли, метеоризма, урчания и частоты стула значительно чаще, чем те, кто принимал мебеверин и дротаверин.

В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин до еды.

В терапии СРК для купирования абдоминальной боли предлагается применение масла перечной мяты (в РФ препараты не представлены), в котором ингредиент L-ментол указан как агонист κ-опиоидных рецепторов, а также обладает свойствами антагониста 5-гидрокси-триптаминового (HT) 3 рецептора [31]. Стимуляция рецептора гуанилатциклазы C в кишечнике обладает анальгезирующими свойствами, опосредованными увеличением внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в клетках слизистой оболочки кишечника, оказывая воздействие на ноцицептивные нейроны подслизистой оболочки. Линаклотид и плеканатид показали одинаковую эффективность при лечении компонента боли в животе [32]. Алосетрон, антагонист 5-HT₃-рецепторов, продемонстрировал уменьшение болей в животе, но с серьезными побочными эффектами, а ондансетрон не оказывает существенного влияния на боль в животе при СРК с диареей [33].

Трициклические антидепрессанты являются препаратами в лечении СРК, когда доминирует боль в животе, и нет эффекта от спазмолитиков. Амитриптилин обладает множественным действием: ингибирование обратного захвата 5-HT и норадреналина, а также антагонистическими свойствами в отношении 5-HT_{2A} и 2C, мускариновых 1- и гистаминовых 1-рецепторов [13, 34]. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) рекомендованы в качестве терапии второй линии боли в животе при СРК, когда трициклические антидепрессанты не переносятся или оказывают недостаточный эффект [13]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут быть выбраны, когда сопутствующая тревога или депрессия считаются важными для возникновения боли при СРК.

Терапия рифаксимином при СРК оказывает благоприятное воздействие на общие симптомы СРК, но с менее изученным влиянием на боль в животе. Рифаксимин нельзя рассматривать как долгосрочное лечение боли в животе, связанной с СРК [19]. Пробиотики могут быть

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Спазмомен от 14.06.2022.

эффективны для уменьшения общих симптомов СРК, а также болей в животе [35]. Рекомендуется применение пробиотиков в течение более длительного периода времени, например 12 нед., прежде чем принять решение об их эффективности у конкретного пациента.

Психологические методы лечения боли при СРК рекомендуются использовать у мотивированных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для купирования болевого абдоминального синдрома при СРК необходим индивидуальный подход, включающий как фармакологические подходы, так и нефармакологические рекомендации.

Многим пациентам помогает диетическое лечение, при котором следует учитывать аспекты, связанные с долгосрочной пользой. Среди фармакологических методов лечения рекомендуется рассматривать те, которые подходят для лечения болей в животе. Терапией первой линии являются спазмолитики, действие которых направлено не только на купировании боли, но и на висцеральную гиперчувствительность. Препаратом выбора у пациентов с СРК может быть отилиния бромид (Спазмомен), являющийся эффективным и безопасным лекарственным средством.



Поступила / Received 05.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2023

Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
- Tornkvist NT, Aziz I, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Hreinsson JP et al. Health care utilization of individuals with Rome IV irritable bowel syndrome in the general population. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(10):1178–1188. <https://doi.org/10.1002/ueg.212153>.
- Yu V, Ballou S, Hassan R, Singh P, Shah E, Rangan V et al. Abdominal Pain and Depression, Not Bowel Habits, Predict Health Care Utilization in Patients With Functional Bowel Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(8):1720–1726. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001306>.
- Barbara G, Grover M, Berck P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, Rajilić-Stojanović M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>.
- Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64(2):215–221. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305705>.
- Creed F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(5):507–516. <https://doi.org/10.1111/apt.15396>.
- Petersen MW, Schröder A, Jørgensen T, Ørnbøl E, Dantoft TM, Eliassen M et al. The unifying diagnostic construct of bodily distress syndrome (BDS) was confirmed in the general population. *J Psychosom Res*. 2020;128:109868. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109868>.
- Barberio B, Yiannakou Y, Houghton LA, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):e89–e101. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.011>.
- Zia JK, Lenhart A, Yang PL, Heitkemper MM, Baker J, Keefer L et al. Risk Factors for Abdominal Pain-Related Disorders of Gut-Brain Interaction in Adults and Children: A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;163(4):995–1023. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.028>.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Nozu T, Kudaira M. Altered rectal sensory response induced by balloon distention in patients with functional abdominal pain syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2009;3:13. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-3-13>.
- Шульпекова ЮВ, Ивашкин ВТ. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения. *Врач*. 2008;(9):12–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kxklok>.
- Shulpekova YuV, Ivashkin VT. Visceral pain syndrome in digestive organ disease. *Vrach*. 2008;(9):12–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kxklok>.
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szegedy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140–1171. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>.
- Mayer EA, Labus J, Aziz Q, Tracey I, Kilpatrick L, Elsenbruch S et al. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Report. *Gut*. 2019;68(9):1701–1715. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318308>.
- Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, van Tilburg MAL, Van Oudenhove L, Tack J, Whitehead WE. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut*. 2018;67(2):255–262. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312361>.
- Robles A, Perez Ingles D, Myneedu K, Deoker A, Sarosiek I, Zuckerman MJ et al. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(12):e13718. <https://doi.org/10.1111/nmo.13718>.
- Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Van Oudenhove L, Whitehead WE, Tack J. Cumulative Effects of Psychological Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.019>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шельгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA 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>.
- Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214–1240. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>.
- Colomier E, Melchior C, Algera JP, Hreinsson JP, Störsrud S, Törnblom H et al. Global prevalence and burden of meal-related abdominal pain. *BMC Med*. 2022;20(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02259-7>.
- Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.105>.
- McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5):549–575. <https://doi.org/10.1111/jhn.12385>.
- Staudacher HM, Rossi M, Kaminski T, Dimidi E, Ralph FSE, Wilson B et al. Long-term personalized low FODMAP diet improves symptoms and maintains luminal Bifidobacteria abundance in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(4):e14241. <https://doi.org/10.1111/nmo.14241>.
- Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(6):1117–1126. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325214>.
- Algera J, Colomier E, Simrén M. The Dietary Management of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of the Existing and Emerging Evidence. *Nutrients*. 2019;11(9):2162. <https://doi.org/10.3390/nu11092162>.
- Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.

27. Беловол АН, Князькова ИИ. Клиническая фармакология спазмолитических средств, применяющихся в гастроэнтерологии. *Здоровье Украины*. 2019;(13-14):3–5. Режим доступа: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25051/1/КФ%20спазмолитиков.pdf>.
Belovol AN, Knyazkova II. Clinical pharmacology of antispasmodic agents used in gastroenterology. *Zdorove Ukrainy*. 2019;(13-14):3–5. (In Russ.) Available at: <https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/25051/1/КФ%20спазмолитиков.pdf>.
28. Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(4):432–442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x>.
29. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, Evangelista S. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(12):1331–1338. <https://doi.org/10.1097/00042737-200212000-00008>.
30. Хруцкая МС, Семеняко СВ, Бобровская ЕИ, Парфёненко ТВ. Влияние отилиния бромида на интенсивность хронической абдоминальной боли. *Медицинские новости*. 2014;(3):59–61. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-otiloniya-bromidana-intensivnost-hronicheskoy-abdominalnoy-boli/viewer>.
Khrutskaya MS, Semenyako SV, Bobrovskaya EI, Parfenenko TV. Effect of otilonium bromide on intensity of chronic abdominal pain. *Meditsinskie Novosti*. 2014;(3):59–61. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-otiloniya-bromidana-intensivnost-hronicheskoy-abdominalnoy-boli/viewer>.
31. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRBJ et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2020;158(1):123–136. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.026>.
32. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(3):329–338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.495>.
33. Gunn D, Topan R, Barnard L, Fried R, Holloway I, Brindle Ret al. Randomised, placebo-controlled trial and meta-analysis show benefit of ondansetron for irritable bowel syndrome with diarrhoea: The TRITON trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(11):1258–1271. <https://doi.org/10.1111/apt.17426>.
34. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69(8):1441–1451. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321191>.
35. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–1060. <https://doi.org/10.1111/apt.15001>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Достаточно ли безглютеновой диеты для лечения целиакии?

Л.С. Орешко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>, oreshkol@yandex.ru

З.М. Цховребова², ms.zarina.84@mail.ru

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Городская больница №33; 196653, Россия, Санкт-Петербург, Колпино, ул. Павловская, д. 16

Резюме

Целиакия является хронической аутоиммунной энтеропатией, индуцируемой глютеном, у генетически предрасположенных лиц с определенными генотипами HLA, несущие аллели DQ2 (DQA1*0501 и DQB1*0201) или DQ8 (DQA1*0301 и DQB1*0302). Общая глобальная распространенность целиакии составляет 0,7–1,4%. Рост заболеваемости связан со значительным потреблением глютена за последнее столетие, который оказывает специфическое воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки. Атрофические процессы в слизистой оболочке кишечника способствуют нарушению всасывания и развитию глютензависимых клинических симптомов, однако манифестация заболевания может произойти в любом возрасте. Заболевание тонкой кишки с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки признано системным, сопровождающимся различными дефицитными состояниями как на фоне атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, так и без нее. Длительное соблюдение безглютеновой диеты влечет за собой определенные дефицитные состояния, такие как дефицит витаминов группы В, витамина D, кальция, железа, фолиевой кислоты, а также снижение индекса массы тела. Для обеспечения достаточного поступления питательных веществ пациентам с целиакией необходимы дополнительные ресурсы, а именно специализированные пищевые продукты диетического лечебного питания. Освещены вопросы понимания необходимости энтерального питания при ведении пациентов с целиакией. В статье представлено клиническое наблюдение нутритивной поддержки пациентки с типичным течением целиакии, белково-калорийной недостаточностью 2-й степени, которое демонстрирует, что у пациента с целиакией на фоне безглютеновой диеты использование специализированных пищевых продуктов в качестве дополнительного питания может значительно улучшить нутритивный статус и соматометрические показатели.

Ключевые слова: целиакия, нутритивная поддержка, дефицит массы тела, энтеральное питание, мальабсорбция, безглютеновая диета, лечение целиакии

Для цитирования: Орешко ЛС, Цховребова ЗМ. Достаточно ли безглютеновой диеты для лечения целиакии? *Медицинский совет.* 2023;17(18):108–114. <https://doi.org/10.21518/ms2023-383>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is a gluten-free diet enough to treat celiac disease?

Ludmila S. Oreshko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>, oreshkol@yandex.ru

Zarina M. Tskhovrebova², ms.zarina.84@mail.ru

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² City Hospital No. 33; 16, Pavlovskaya St., Kolpino, St Petersburg, 196653, Russia

Abstract

Celiac disease is a chronic gluten-induced autoimmune enteropathy in genetically predisposed individuals with specific HLA genotypes carrying the DQ2 (DQA1*0501 and DQB1*0201) or DQ8 (DQA1*0301 and DQB1*0302) alleles. The overall global prevalence of celiac disease is 0.7–1.4%. The increase in the incidence rate is associated with significant consumption of gluten over the last century, which has a peculiar effect on the small intestine mucosa. Atrophic processes in the intestine mucosa contribute to malabsorption and development of gluten-dependent clinical symptoms, however, the manifestation of the disease can occur at any age. The small intestine disease with the development of hyper-regenerative atrophy of the small intestine mucosa is recognized as a systemic disease accompanied by various deficiency conditions both with and without atrophy of the small intestine mucosa. Long-term adherence to a gluten-free diet entails certain deficiency conditions, such as vitamins B, vitamin D, calcium, iron, and folic acid deficiencies, as well as a decrease in body mass index. To ensure adequate nutritional intake, patients with celiac disease require additional resources, namely specialized dietary nutrition products. The issues of understanding the need for enteral nutrition in the management of patients with celiac disease are stressed. The article presents a clinical observation of the nutritional support for a female patient with a typical course of celiac disease, grade 2 protein-energy malnutrition, which demonstrated that the use of specialized food products as additional nutrition can significantly improve the nutritional status and somatometric indicators in a patient with celiac disease on a gluten-free diet.

Keywords: celiac disease, nutritional support, body weight deficiency, enteral nutrition, malabsorption, gluten-free diet, treatment of celiac disease

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема заболеваний пищеварительного тракта является чрезвычайно актуальной. Профиль гастроэнтерологической патологии включает функциональные, воспалительные и органические заболевания, которые объединены в синдром нарушенного всасывания (СНВ). Под СНВ в настоящее время понимают патологическое состояние, в основе которого лежит врожденный или приобретенный дефект расщепления, переваривания и (или) всасывания тех или иных ингредиентов пищи. Среди заболеваний тонкой кишки, приводящих к развитию СНВ, существенное место занимают целиакия и ассоциированные интестинальные ферментопатии (энзимопатии) – патологические состояния, обусловленные отсутствием или снижением активности одного или нескольких кишечных ферментов (эндопролилпептидаза, лактаза, мальтаза), обеспечивающих процессы гидролиза белков или углеводов-дисахаридов.

Говоря о целиакии, следует отметить, что в последние годы представление о ней как о хронической аутоиммунной энтеропатии, индуцируемой глютеном, у генетически предрасположенных лиц, связанных с определенными генотипами HLA, несущих аллели DQA1*0501 и DQB1*0201(DQ2), или DQA1*0301 и DQB1*0302(DQ8), существенно изменилось. Недавний метаанализ показал, что общая глобальная распространенность целиакии составляет 1,4%, основываясь на положительных результатах тестов на антитела к тканевой трансглутаминазе и (или) антиэндомизимальные антитела, и 0,7% – на подтверждении биопсией [1]. Это наследственное заболевание развивается из-за непереносимости глиадиновой фракции глютена – белка злаковых культур (пшеница, рожь, ячмень, овес) и имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Первоначально считавшееся заболеванием тонкой кишки с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки (СО) тонкой кишки, в новом понимании целиакия признана системным заболеванием, сопровождающимся различными дефицитными состояниями как на фоне атрофии СО тонкой кишки, так и без нее – длительной безглютеновой диете (БГД).

Глютен является очень важным диетическим компонентом во всем мире. Его потребление за последнее столетие значительно возросло, что совпало со значительным увеличением распространенности целиакии – более 1% [1, 2]. Пептиды глютена оказывают специфическое воздействие на СО тонкой кишки, вызывая манифестацию заболевания в любом возрасте. Несмотря на то что понимание протеолитического процесса и пути, которыми следуют пептиды, полученные из глиадина в восприимчивом организме, значительно улучшилось, многие механизмы, ведущие к заболеванию и его прогрессированию, остаются

неясными. Богатые пролином белки глютена перевариваются не окончательно по причине отсутствия в пищеварительном тракте человека люминальных эндопролилпептидаз, поэтому крупные иммуногенные пептиды могут взаимодействовать с ферментом трансглутаминазой 2, превращая нейтральные и полярные остатки глутамина в отрицательно заряженные глутаминовые кислоты. Полученные из глютена глиадиновые пептиды, богатые пролином, проходят через эпителий кишечника и достигают собственной пластинки, где тканевая трансглутаминаза 2 дезамидирует пептид и выделяет новые эпитопы, которые увеличивают аффинность к заряженным аминокислотам в молекулах HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на поверхности антигенпредставляющих клеток и активацию Т-клеток. Эти взаимодействия вызывают экспансию специфичных к глютену CD4⁺ Т-клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины и интерферон- γ , активацию CD8⁺ цитотоксических интраэпителиальных лимфоцитов и, как результат, повреждение эпителия СО тонкой кишки с нарушением процессов пищеварения.

Генотип HLA-DQ является хорошо известным фактором, который модулирует риск развития целиакии у восприимчивых людей. Наличие специфических аллелей (HLA)-DQ2 и HLA-DQ8 является необходимым условием для возникновения заболевания, учитывая мультифакторность данной патологии и сложного взаимодействия между диетическими, иммунологическими и генетическими факторами [3, 4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичные клинические проявления целиакии включают хроническую диарею, снижение массы тела, анемию и дефицитные состояния, в основном вызванные нарушением всасывания, как прямое следствие атрофии ворсинок кишечника. В классическом варианте типичная целиакия наблюдается у детей раннего возраста после введения в питание глютенсодержащих продуктов и блюд, характеризуется диареей, увеличенным в объеме животом, задержкой темпов физического развития, мальабсорбцией. Однако в настоящее время установлено, что заболевание с диареей и проявлениями СНВ может развиваться в любом возрасте. Значительная часть пациентов имеет атипичную форму, характеризующуюся внекишечными симптомами, включая анемию, поражение кожи в виде герпетиформного дерматита, акне, алопецию, изолированную трансаминаземию и амилаземию, эндокринные нарушения, ранний остеопороз, репродуктивные нарушения, при этом нарушения со стороны пищеварительного тракта могут быть незначительными [5–8].

Тяжелым проявлением целиакии считается вторичная экссудативная энтеропатия, характеризующаяся потерей плазменных белков через желудочно-кишечный тракт

с развитием выраженной гипопроотеинемии (гипоальбуминемии, гипогаммаглобулинемии) и отечного синдрома¹. Непереносимость лактозы при целиакии обусловлена повреждением ворсинок, поскольку ферменты лактазы находятся в щеточной каемке на апикальной части ворсинок, что приводит к газообразованию и вздутию живота, и при исключении глютена состояние улучшается по мере восстановления СО двенадцатиперстной кишки (ДПК) [9].

Связь между целиакией и дисфункцией желчного пузыря подтверждается исследованиями. На фоне атрофических процессов СО тонкой кишки выявлен дефицит секреции холецистокинина, что подтверждалось его низкими концентрациями как в плазме, так и в экстрактах ДПК у нелеченых пациентов с целиакией, что способствует нарушению постпрандиального опорожнения желчного пузыря [10–13].

Железодефицитная анемия при целиакии в первую очередь обусловлена нарушением всасывания, поскольку ДПК, где в основном локализуется атрофия ворсинок, является основным местом всасывания железа [14]. Железодефицитная анемия была выявлена в 46% случаев субклинической целиакии, причем у взрослых она встречается чаще, чем у детей [15]. Недавние исследования показали, что существует взаимосвязь между степенью атрофии ворсинок и серологическими маркерами железа. Следовательно, тяжелые случаи анемии связаны с тяжелыми гистологическими изменениями атрофии (согласно Marsh – Oberhuber, 3b и 3c). Кроме того, было продемонстрировано, что регуляторные белки железа, экспрессируемые энтероцитами (например, переносчик двухвалентных металлов 1, гефестин, ферропортин 1, рецептор трансферрина 1 и дуоденальный цитохром В), регулярно присутствуют при целиакии, что отрицает возможное нарушение механизма железа у этой подгруппы пациентов [16, 17].

Пациенты с целиакией имеют предрасположенность к развитию дефицита железа, что, как полагают, связано с преимущественным местом повреждения СО ДПК при целиакии, которая также является местом максимального всасывания железа. Кроме того, пациенты с целиакией также предрасположены к ряду других гематологических нарушений, включая дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты [18]. В исследованиях сообщается, что 35–49% впервые диагностированных пациентов с целиакией имеют дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ – от 8 до 41% у пациентов без диеты [19].

Связь между состоянием костной ткани и целиакией хорошо документирована. В обзоре показано, что 75% взрослых пациентов с целиакией, не получавших лечения, страдают остеопенией [20]. Минеральная плотность костной ткани связана с активностью заболевания, а также сниженной абсорбцией кальция и витамина D, всасывающихся в СО ДПК.

Таким образом, клинический полиморфизм заболевания создает значительные трудности в его распознавании, пролонгируя диагностику на длительное время, что

приводит к прогрессированию нутритивной недостаточности с нарушением усвоения ряда макро- и микроэлементов вследствие атрофии ворсинок СО ДПК.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

В патогенезе СНВ выделяют следующие причины:

- пептиды глютена вызывают развитие атрофии СО тонкой кишки, приводящей к дефициту ферментов щеточной каймы – энтероцеллюлярной недостаточности мембранного пищеварения;
- уменьшение пищеварительной поверхности на фоне атрофического процесса;
- нарушение преимущественно полостного пищеварения (дефицит желчных кислот или их ранняя деконъюгация в тонкой кишке) и доступности пищевых субстратов для кишечных ферментов на фоне дисфункции желчного пузыря;
- нарушение собственно процессов всасывания и транспорта нутриентов через кишечную стенку;
- избыток нерасщепленных пептидов глютена является субстратом кишечного микробиоценоза, что приводит к дисбиотическим расстройствам и хроническому воспалению СО кишки;
- снижение пищевых волокон вследствие БГД приводит к изменению микроэкологии тонкой кишки и затрагивает основные процессы ассимиляции пищевых веществ.

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕЛИАКИИ: РИСКИ И ПОЛЬЗА БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Занимая центральное место среди болезней нарушенного всасывания, целиакия является одной из немногих, при которых на фоне БГД происходит восстановление структуры кишечника и регресс клинических проявлений при условии полного прекращения контакта с глютеном.

Строгая БГД является единственной эффективной и безопасной стратегией лечения, доступной для больных целиакией в клинической практике [21, 22]. Целью базовой БГД является восстановление морфологической структуры и функции тонкой кишки. Для целиакии характерно постепенное восстановление СО тонкой кишки на фоне пожизненного исключения из пищевого рациона растительного белка глютена, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене.

Несмотря на то что это лечение является весьма успешным, строгое соблюдение БГД создает трудности для пациентов в социальном контексте, ухудшая качество их жизни. БГД является эффективной в отношении восстановления СО ДПК, однако недостаточна для восполнения дефицитных состояний, которые требуют дополнительных ресурсов для коррекции дефицитов. Исключение пищевого глютена можно считать скорее желательной целью, чем фактом, поскольку этого трудно достичь даже для высокомотивированных пациентов [23, 24]. Однако из-за широкого использования пшеницы в большинстве пищевых ингредиентов невозможно избежать глютена, что приводит к его случайному воздействию [25].

¹ Thompson T. The celiac disease & lactose intolerant connection. Available at: <http://www.glutenfreedietitian.com/dietcom-blog-the-celiac-disease-lactose-intolerant-connection/>.

БГД долгое время считалась стандартным методом лечения целиакии. Тем не менее значительное число пациентов продолжают испытывать стойкие симптомы, несмотря на соблюдение БГД.

Негативное влияние БГД заключается в том, что, в отличие от своих аналогов, содержащих глютен, продукты без глютена не обогащены фолиевой кислотой, поэтому важно особо внимательно проводить контроль уровня фолиевой кислоты и ее потребления. Поэтому дефицит питательных веществ, наблюдаемый при целиакии, может быть как вызван самим заболеванием, так и быть следствием БГД. БГД ассоциируется с улучшением здоровья, за последние годы многочисленными исследованиями показано, что БГД может вызывать дефицит питательных веществ и их дисбаланс. Многие обработанные продукты без глютена не так обогащены, как их аналоги, содержащие глютен, и поэтому пациенты могут испытывать дефицит некоторых микроэлементов, в частности фолиевой кислоты, железа и витаминов В₁, В₂, В₃ [26]. В *таблице* приведены данные наиболее часто встречающихся дефицитных состояний у пациентов на момент постановки диагноза и на фоне длительного соблюдения БГД.

В связи с этим следует иметь в виду, что любая ограниченная диета может вызвать дисбаланс питания как в макро-, так и в микроэлементах, включая минералы [27]. Поскольку этот дисбаланс может возникать даже при наличии гистологически подтвержденной ремиссии, его нельзя приписать продолжающемуся употреблению глютена и последующей мальабсорбции. На тяжесть течения целиакии может влиять время, прошедшее до постановки диагноза, локализация и степень повреждения тонкой кишки, а также степень нарушения всасывания [28]. Исследования показали, что дефицит питательных веществ поражает 20–38% пациентов с целиакией [29, 30].

● **Таблица.** Дефицит питательных веществ и клинические проявления

● **Table.** Nutritional deficiencies and clinical manifestations

Питательное вещество	Наиболее частые признаки и симптомы
Железо	Гипохромия, микроцитарная анемия, глоссит, койлонихия, усталость, бледность, когнитивные нарушения
Фолиевая кислота	Мегалобластная анемия, глоссит, диарея, когнитивные нарушения
Витамин В ₁₂	Мегалобластная анемия, синдром задних колонн, деменция, депрессия
Витамин D	Остеомаляция (деформация кости, патологические переломы), остеопороз, когнитивные нарушения, вторичный гиперпаратиреоз
Цинк	Задержка роста, гипогонадизм, бесплодие, дисгевзия, плохое заживление ран, диарея, дерматит на конечностях и периорифициальный, глоссит, алопеция, помутнение роговицы
Белок	Отек, мышечная атрофия
Витамин В ₆ (пиридоксин)	Стоматит, угловой хейлоз, глоссит, раздражительность, депрессия, спутанность сознания, нормохромная нормоцитарная анемия

Следует отметить, что негативные последствия БГД могут быть вызваны рядом факторов, включая измененное распределение потребления пищи, относительно низкое качество коммерчески доступных продуктов без глютена и диетические практики, которые отдают предпочтение определенным группам продуктов [31].

Таким образом, пациентам с целиакией важно не только избегать употребления глютена, но и обеспечивать достаточное поступление питательных веществ. Однако проблемы с БГД затрудняют соблюдение правильного питания, поэтому данная группа пациентов заслуживает особого мониторинга и наблюдения за питанием.

ПРИНЦИПЫ НУТРИТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Диетотерапия при целиакии с нутритивной недостаточностью подразумевает высококалорийное, с высоким содержанием белка, неограниченное по жиру питание с ферментной заместительной терапией (у пациентов с панкреатической недостаточностью) и дополнительным введением жирорастворимых витаминов. Рекомендуется поступление 35–40% от общего количества калорий из жира. Кроме того, 20% калорий должны исходить из белка в связи с нарушением мальдигестии и всасывания, а также увеличением потребности в белке при дефиците массы тела. Показанием к дополнительному питанию лечебными смесями является индекс массы тела (ИМТ) менее 25-го перцентиля. Потребность в энергии может существенно варьировать у разных пациентов и зависит от тяжести мальабсорбции. Потребность в энергии у пациентов с СНВ может быть повышена на 110–150% по сравнению с потребностями лиц соответствующего возраста и пола. Распределение основных пищевых ингредиентов в энергопотреблении: белки – 20%, жиры – 35–40%, углеводы – 40% энергии. Несмотря на то что БГД необходима при лечении целиакии и внимание уделяется исключению глютена, необходимо учитывать оценку питательного качества диеты. Кроме того, для оптимизации терапевтического подхода у пациентов с целиакией могут быть разработаны образовательные стратегии, основанные на взаимосвязи питательных веществ, пищи и здоровья человека.

Пациенты с целиакией обычно имеют проблемы с нарушением всасывания, предшествующие постановке диагноза. Риск дефицита питательных веществ связан со степенью нарушения всасывания, воспаления или повреждения кишечника при постановке диагноза². Непреднамеренное употребление глютена, ферментированные углеводы, перекрестное загрязнение, а также социальное или финансовое бремя создают препятствия для поддержания БГД. Для обеспечения адекватного питания на БГД необходимо правильное обучение диете и наблюдение у диетолога. У пациентов может возникнуть непреднамеренное увеличение массы тела или повышение уровня холестерина после начала БГД из-за адекватного всасывания и заживления кишечника. БГД

² Academy of Nutrition and Dietetics. Celiac Disease. Available at: <https://www.eatright.org/health/health-conditions/celiac-disease>.

содержит физиологическую норму основных пищевых веществ и энергии. Из питания исключаются продукты и блюда, содержащие глютен, в том числе скрытый, а также ограничиваются или исключаются сильные стимуляторы пищеварительной секреции, желчеотделения, моторной активности кишечника, продукты и блюда, усиливающие процессы брожения и гниения в кишечнике. При сопутствующей пищевой интолерантности, в том числе пищевой аллергии, ассортимент продуктов и блюд может меняться в зависимости от индивидуальной переносимости.

Несмотря на то что строгое соблюдение БГД является весьма успешным лечением, часть пациентов с целиакией страдают низкой массой тела и дефицитом питательных веществ, который влечет за собой БГД. Таким образом, формирование недостаточности питания связано как с нарушением всасывания, обусловленным атрофическими изменениями тонкой кишки, так и с безглютеновыми небогащенными и обработанными продуктами с высоким содержанием насыщенных жиров и дефицитом минералов. Длительная БГД, которой придерживаются пациенты с целиакией, влечет за собой определенные дефициты, такие как витамины группы В, витамин D, кальций, железо, фолиевая кислота и клетчатка, что в основном связано с низким питательным качеством безглютеновых продуктов по сравнению с их эквивалентами с глютенем и недостаточный мониторинг со стороны диетологов.

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Нутритивная поддержка – необходимая часть терапии больных целиакией, имеющих дефицитные состояния и нутритивную недостаточность на фоне БГД. Для выбора энтерального питания учитывают состав нутриентов, среди которых важное место занимают аминокислоты, среднецепочечные триглицериды и омега-3 жирные кислоты.

Показанием для назначения энтерального питания больным целиакией является недостаточность питания и дефицит нутриентов на фоне БГД. Современным пищевым продуктом диетического питания для нутриционной поддержки пациентов с целиакией является специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания Пептамен, содержащий все компоненты, обеспечивающие суточные потребности пациента в питательных веществах. В состав смеси Пептамен входят гидролизированные олигопептиды сывороточных белков, обладающие высокой питательной ценностью и большим содержанием незаменимых аминокислот, которые обладают скоростью всасывания, утилизации азота и всасываются без участия систем активного транспорта. Препарат хорошо переносится, легко всасывается, обеспечивает задержку азота в организме, способствует поддержанию морфологической и функциональной целостности кишечника и содержит антиоксиданты. Что касается углеводного компонента, питательная смесь содержит углеводы, характеризующиеся медленной всасываемостью, что предотвращает развитие гипергликемии. Углеводный компонент продукта Пептамен содержит мальтодекстрин

и кукурузный крахмал с низким гликемическим индексом, что стабилизирует уровень глюкозы в крови и обеспечивает энергетической ценностью больных целиакией с низкой массой тела. Отсутствие в составе продукта для энтерального питания лактозы и глютена способствует уменьшению воспалительного процесса и выраженности симптомов кишечной диспепсии. Жировой состав пищевого продукта Пептамен представлен средне- и длинноцепочечными триглицеридами (70%/30%), что способствует улучшению усвоения смеси в пищеварительном тракте. В состав жирового компонента входят эссенциальные жирные кислоты, что позволяет добиться максимального усвоения смеси при хорошей энергетической обеспеченности. Кроме того, специализированный пищевой продукт содержит 7 г/л запатентованной смеси пребиотических волокон Prebio (фруктоолигосахариды и инулин), которые стимулируют бифидогенные бактерии в проксимальном, инулин – в дистальном отделе толстой кишки. Ферментация пребиотиков способствует образованию короткоцепочечных жирных кислот, являющихся источником энергии для интенсивного роста и поддержания целостности эпителия кишечника, нормализации кишечного pH и кишечной перистальтики.

Важным является сбалансированность витаминно-минерального состава пищевого продукта, что делает возможным его применение в течение длительного времени и коррекцию витаминов (группы В, витамин D, фолиевая кислота) и минералов (кальций, железо). Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания содержит все необходимые макро- и микронутриенты, которые эффективны в качестве дополнительного источника питания к БГД в течение длительного времени, а в случае тяжелой диареи – для создания функционального покоя в качестве основного источника питания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А.Я., 43 года, обратилась в клинику с жалобами на неоформленный стул с частотой 3–4 раза в сутки в дневное время, выраженное вздутие живота, абдоминальный болевой синдром, непереносимость молока, дефицит массы тела. Вышеуказанные симптомы беспокоили с подросткового возраста. Симптомы имели периодичность, к врачу не обращалась. Отметила нарастание выраженности симптомов после оперативного лечения по поводу стеноза (декомпрессии) чревного ствола.

С диагностической целью проведены исследования. На основании проведенного диагностического поиска пациентке по совокупности клинико-лабораторных данных обследования (положительных серологических тестов, гистологической картины, генетического профиля предрасположенности) установлен диагноз «целиакия, типичное течение, DQ2-позитивный вариант (K90 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра); белково-калорийная недостаточность 2-й степени (E44); синдром мальабсорбции (K90.9); железодефицитная анемия легкой степени тяжести (D50); вторичный остеопенический синдром без низкоэнергетических

переломов; Z L1-L2-1,5 риск основных остеопоротических переломов по индексу FRAX 8,9%, переломов шейки бедра – 2,2%».

Пациентке инициирована БГД, на фоне которой отмечена положительная динамика в отношении клинического ответа и разрешения диарейного синдрома в течение 10 мес. Однако общее состояние пациентки ухудшалось на фоне прогрессирующего снижения массы тела. Для выявления недостаточности питания был использован комплекс соматометрических и лабораторных показателей: ИМТ (17,0 кг/м²), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (8 мм), окружность плеча (21 см), показатели соматического белка, альбумина, трансферрина, лейкоцитов в пределах референсных значений; показатели биоимпедансного анализа (жировая масса тела – 7 кг, безжировая масса – 42 кг, сухая масса тела без жира – 11 кг) снижены. В крови выявлены признаки дефицита железа, ферритина, витамина D, B₁₂. В совокупности на основании комплекса показателей у пациентки установлена недостаточность питания по типу алиментарного маразма, что потребовало рассмотрения дополнительной нутритивной поддержки. Для коррекции недостаточности питания к БГД добавлен специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания Пептамен в объеме 400–600 мл (400–600 ккал/сут) в 2–3 приема в сутки в течение 3 мес. Причиной выбора данного лечебного питания явилось то, что смесь не содержит глютен и лактозу. После курса нутритивной поддержки отмечено увеличение ИМТ (17,8 кг/м²), окружности плеча (22 см), тенденция к увеличению толщины кожно-жировой складки над трицепсом (8,5 мм), жировой массы (7,5 кг) и сухой массы тела без жира, безжировая масса практически не изменилась (42,2 кг).

Особенностью данного клинического случая является то, что у пациентки целиакия протекала на фоне длительно текущего дефицита массы тела, и соблюдение БГД не привело к желаемому результату вследствие несбалансированности и низкой энергетической ценности. Поэтому нутритивная поддержка в виде дополнительного

энтерального питания оказалась эффективной. Преимущество Пептамена заключается в том, что смесь является сбалансированной, изготовленной на основе пептидов, богатой среднецепочечными триглицеридами, цистеином, L-карнитином, что служит легкодоступным источником энергии. Учитывая признаки синдрома мальабсорбции железа, кальция, жирорастворимых витаминов, специализированное питание оказалось эффективным в отношении усвоения и всасывания всех необходимых питательных веществ, а также в отношении восстановления белкового и жирового резерва у пациентки с целиакией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание энтерального питания при ведении пациентов с целиакией представляется незаменимым не только для обеспечения оптимального подхода к БГД, но и для выявления ранних признаков недостаточности питания или нарушения всасывания и профилактики дефицита питательных микроэлементов.

Разработанный нами алгоритм коррекции СНВ у пациентов с целиакией на фоне БГД включает использование специализированных пищевых продуктов, диетического лечебного питания, содержащих аминокислоты, витаминно-минеральные комплексы, полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, пре- и пробиотики и другие фармаконутриенты.

Применение специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания Пептамен в качестве дополнительного ресурса к БГД способствует клинической эффективности лечения больных целиакией, нормализации показателей морфологической и функциональной целостности тонкой кишки и нутритивного статуса, что предотвращает риски развития недостаточности питания и улучшает качество жизни пациентов.

Поступила / Received 21.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023
Принята в печать / Accepted 18.04.2023



Список литературы / References

- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>.
- Rosenbaum JT. Celiac Disease and Autoimmunity – The Missing Ingredient. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1489–1490. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1706917>.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912–1933. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.008>.
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480–1493. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3).
- Hardy MY, Girardin A, Pizzetti C, Cameron DJ, Watson KA, Picascia S et al. Consistency in polyclonal T-cell responses to gluten between children and adults with celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1541–1552.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.013>.
- Sturgeon C, Lan J, Fasano A. Zonulin transgenic mice show altered gut permeability and increased morbidity/mortality in the DSS colitis model. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):130–142. <https://doi.org/10.1111/nyas.13343>.
- Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bennussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol*. 2009;2(1):8–23. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.75>.
- Орешко ЛС, Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Семенова ЕА, Ситкин СИ. Современное представление о целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(4):84–95. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95>.
- Oreshko LS, Bakulin IG, Avalueva EB, Semenova EA, Sitkin SI. Modern understanding of adult celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95>.
- Low-Beer TS, Harvey RF, Davies ER, Read AF. Abnormalities of serum cholecystokinin and gallbladder emptying in celiac disease. *N Engl J Med*. 1975;292(18):961–963. <https://doi.org/10.1056/NEJM197505012921807>.
- Calam J, Ellis A, Dockray GJ. Identification and measurement of molecular variants of cholecystokinin in duodenal mucosa and plasma. Diminished concentrations in patients with celiac disease. *J Clin Invest*. 1982;69(1):218–225. <https://doi.org/10.1172/jci110433>.
- Maslee AA, Jansen JB, Driessen WM, Geuskens LM, Lamers CB. Gallbladder sensitivity to cholecystokinin in coeliac disease. Correlation of gallbladder contraction with plasma cholecystokinin-like immunoreactivity during infusion of cerulein. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26(12):1279–1284. <https://doi.org/10.3109/00365529108998625>.
- Calam J, Ellis A, Dockray GJ. Identification and measurement of molecular variants of cholecystokinin in duodenal mucosa and plasma. Diminished

- concentrations in patients with celiac disease. *J Clin Invest*. 1982;69(1): 218–225. <https://doi.org/10.1172/jci110433>.
13. Орешко ЛС, Соловьева ЕА. Анемические проявления при синдроме мальабсорбции и их коррекция. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016;(1-2):2–6. Режим доступа: <http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2016/12/pdfjoiner.pdf>.
Oreshko LS, Solovyova EA. Anemic manifestations of malabsorption syndrome and their correction. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2016;(1-2):2–6. (In Russ.) Available at: <http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2016/12/pdfjoiner.pdf>.
 14. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412–421. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104>.
 15. Elli L, Poggiali E, Tomba C, Andreozzi F, Nava I, Bardella MT et al. Does TMPRSS6 RS855791 polymorphism contribute to iron deficiency in treated celiac disease? *Am J Gastroenterol*. 2015;110(1):200–202. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.354>.
 16. Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, Schuppan D. Management of celiac disease in daily clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2019;61:15–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.11.012>.
 17. Bledsoe AC, King KS, Larson JJ, Snyder M, Absah I, Choung RS, Murray JA. Micronutrient Deficiencies Are Common in Contemporary Celiac Disease Despite Lack of Overt Malabsorption Symptoms. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1253–1260. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.036>.
 18. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1396–1404. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.024>.
 19. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):273–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03203.x>.
 20. Ohlund K, Olsson C, Hernell O, Ohlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(3):294–300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2010.01060.x>.
 21. Salazar Quero JC, Espín Jaime B, Rodríguez Martínez A, Argüelles Martín F, García Jiménez R, Rubio Murillo M, Pizarro Martín A. Valoración nutricional de la dieta sin gluten. ¿Es la dieta sin gluten deficitaria en algún nutriente? *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(1):33–39. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.08.011>.
 22. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, Sousa C, Duerksen DR. Most Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets Consume Measurable Amounts of Gluten. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1497–1499.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.016>.
 23. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(4):315–330. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x>.
 24. Weisbrod VM, Silvester JA, Raber C, Suslovic W, Coburn SS, Raber B et al. A Quantitative Assessment of Gluten Cross-contact in the School Environment for Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):289–294. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002588>.
 25. Santos FG, Aguiar EV, Capriles VD. Analysis of ingredient and nutritional labeling of commercially available gluten-free bread in Brazil. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(5):562–569. <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1551336>.
 26. Rybicka I. The Handbook of Minerals on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2018;10(11):1683. <https://doi.org/10.3390/nu10111683>.
 27. Kirby M, Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1085–1103. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.003>.
 28. Alzaben AS, Turner J, Shirton L, Samuel TM, Persad R, Mager D. Assessing Nutritional Quality and Adherence to the Gluten-free Diet in Children and Adolescents with Celiac Disease. *Can J Diet Pract Res*. 2015;76(2):56–63. <https://doi.org/10.3148/cjdp-2014-040>.
 29. Forchielli ML, Fernicola P, Diani L, Scivo B, Salfi NC, Pessina AC et al. Gluten-Free Diet and Lipid Profile in Children With Celiac Disease: Comparison With General Population Standards. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(2):224–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000785>.
 30. Balamtekin N, Aksoy Ç, Baysoy G, Uslu N, Demir H, Köksal G et al. Is compliance with gluten-free diet sufficient? Diet composition of celiac patients. *Turk J Pediatr*. 2015;57(4):374–379. Available at: https://www.turkishjournal-pediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1492.pdf.
 31. Elliott C. The Nutritional Quality of Gluten-Free Products for Children. *Pediatrics*. 2018;142(2):e20180525. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0525>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.С. Орешко

Концепция и дизайн исследования – Л.С. Орешко

Написание текста – Л.С. Орешко, З.М. Цховребова

Сбор и обработка материала – Л.С. Орешко

Обзор литературы – Л.С. Орешко, З.М. Цховребова

Перевод на английский язык – Л.С. Орешко, З.М. Цховребова

Анализ материала – Л.С. Орешко

Статистическая обработка – Л.С. Орешко

Редактирование – Л.С. Орешко, З.М. Цховребова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.С. Орешко

Contribution of authors:

Concept of the article – Ludmila S. Oreshko

Study concept and design – Ludmila S. Oreshko

Text development – Ludmila S. Oreshko, Zarina M. Tskhovrebova

Collection and processing of material – Ludmila S. Oreshko

Literature review – Ludmila S. Oreshko, Zarina M. Tskhovrebova

Translation into English – Ludmila S. Oreshko, Zarina M. Tskhovrebova

Material analysis – Ludmila S. Oreshko

Statistical processing – Ludmila S. Oreshko

Editing – Ludmila S. Oreshko, Zarina M. Tskhovrebova

Approval of the final version of the article – Ludmila S. Oreshko

Информация об авторах:

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; oreshkol@yandex.ru

Цховребова Зарина Мерабовна, врач-эндоскопист, Городская больница №33; 196653, Россия, Санкт-Петербург, Колпино, ул. Павловская, д. 16; ms.zarina.84@mail.ru

Information about the authors:

Ludmila S. Oreshko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 2nd Department (Advanced Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; oreshkol@yandex.ru

Zarina M. Tskhovrebova, Endoscopist, City Hospital No. 33; 16, Pavlovskaya St., Kolpino, St Petersburg, 196653, Russia; ms.zarina.84@mail.ru

Синдром диареи: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И. Трухан^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Н. Деговцов¹, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru

В.В. Голошубина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1481-8842>, vikulka03@mail.ru

М.А. Попилов², info@polisorb.com

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² АО «Полисорб»; 456652, Россия, Челябинская обл., Копейск, ул. Томская, д. 2

Резюме

Диарея относится к одному из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике терапевта, врача общей практики, педиатра на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, а также гастроэнтеролога, инфекциониста и хирурга на этапе оказания специализированной медицинской помощи. Первая часть обзора посвящена дифференциальной диагностике диареи, рассмотрены основные патологические состояния и нозологические формы, при которых возможно развитие синдрома диареи в реальной клинической практике.

Вторая часть обзора посвящена перспективному активному методу в гастроэнтерологической практике – энтеросорбции. Основным требованием, которое предъявляются к современным энтеросорбентам, соответствует отечественный энтеросорбент на основе кремнезема (кремния диоксид коллоидный) Полисорб® МП. Рассмотрены его свойства, приведены данные сравнительных исследований с другими энтеросорбентами. Описаны исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность применения энтеросорбента Полисорб® МП в комплексной терапии инфекционной диареи у взрослых пациентов и в педиатрической практике. Диарея является одним из наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических симптомов при новой коронавирусной инфекции COVID-19. В ряде исследований отмечена эффективность применения кремния диоксида коллоидного (Полисорб® МП) в комплексном лечении взрослых и детей с COVID-19 и в рамках пост-COVID-синдрома. Применение Полисорб® МП способствует снижению вирусной нагрузки в кишечнике, уменьшению диареи и других клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Наличие в арсенале врача на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи современного эффективного и безопасного энтеросорбента Полисорб® МП позволит оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с синдромом диареи и другой коморбидной соматической патологией.

Ключевые слова: дифференциальный диагноз, лечение, энтеросорбент, кремния диоксид коллоидный, новая коронавирусная инфекция COVID-19

Для цитирования: Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Голошубина ВВ, Попилов МА. Синдром диареи: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Медицинский совет*. 2023;17(18):115–126. <https://doi.org/10.21518/ms2023-284>.

Конфликт интересов: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Голошубина В.В. заявляют об отсутствии конфликта интересов; Попилов М.А. – генеральный директор АО «Полисорб».

Diarrhea syndrome: current aspects of differential diagnosis and treatment at the stage of primary health care

Dmitry I. Trukhan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov¹, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru

Victoria V. Goloshubina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1481-8842>, vikulka03@mail.ru

Mikhail A. Popilov², info@polisorb.com

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² JSC «Polisorb»; 2, Tomskaya St., Kopeysk, Chelyabinsk Region, 456652, Russia

Abstract

Diarrhea is one of the most common syndromes encountered in the practice of a general practitioner, a general practitioner, a pediatrician at the stage of providing primary health care, as well as a gastroenterologist, an infectious disease specialist and a surgeon at the stage of providing specialized medical care. The first part of the review is devoted to the differential

diagnosis of diarrhea, the main pathological conditions and nosological forms in which the development of diarrhea syndrome is possible in real clinical practice are considered.

The second part of the review is devoted to a promising active method in gastroenterological practice - enterosorption. The main requirements for modern enterosorbents are met by the domestic enterosorbent based on silica (colloidal silicon dioxide) Polysorb® MP. Its properties are considered, data of comparative studies with other enterosorbents are given. The studies demonstrating the efficacy and safety of the use of enterosorbent Polysorb® MP in the complex therapy of infectious diarrhea in adult patients and in pediatric practice are presented. Diarrhea is one of the most common gastrointestinal symptoms in the new coronavirus infection COVID-19. A number of studies have noted the effectiveness of the use of colloidal silicon dioxide (Polysorb® MP) in the complex treatment of adults and children with COVID-19 and as part of the post-COVID syndrome. The use of Polysorb® MP helps to reduce the viral load in the intestine, reduce diarrhea and other clinical symptoms of gastrointestinal lesions in COVID-19.

Availability of modern effective and safe enterosorbent Polysorb® MP in the arsenal of a doctor at the stage of providing primary health care will optimize drug therapy in patients with diarrhea syndrome and other comorbid somatic pathologies.

Keywords: diarrhea, differential diagnosis, treatment, enterosorbent, colloidal silicon dioxide, new coronavirus infection COVID-19

For citation: Trukhan DI, Degovtsov EN, Goloshubina VV, Popilov MA. Diarrhea syndrome: current aspects of differential diagnosis and treatment at the stage of primary health care. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):115–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-284>.

Conflict of interest: D.I. Trukhan, E.N. Degovtsov, V.V. Goloshubina declare no conflict of interest. M.A. Popilov, General Director, Polisorb JSC.

ВВЕДЕНИЕ

Диарея – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жидких каловых масс. Любая диарея – это клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Диарея относится к одному из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике терапевта, врача общей практики, педиатра на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, а также гастроэнтеролога, инфекциониста и хирурга на этапе оказания специализированной медицинской помощи [1].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАРЕИ

Причины развития синдрома диареи многообразны. В патогенезе диареи участвуют 4 основных механизма: кишечная секреция, кишечная экссудация, повышение осмотического давления в полости кишки и нарушение транзита кишечного содержимого. Механизмы диареи тесно связаны между собой, но для каждого патологического состояния и заболевания характерен преобладающий тип, который обуславливает особенности клинических проявлений различных типов диареи [2–5].

Секреторная диарея характеризуется безболезненной обильной водной диареей (обычно более 1 л), возникающей независимо от диеты и не уменьшающейся при голодании. Гиперсекрецию воды и электролитов вызывают бактериальные токсины, энтеропатогенные вирусы, желчные кислоты, простагландины и ряд других биологически активных веществ (вазоактивный интестинальный пептид, гастрин, кальцитонин).

Экссудативная диарея возникает в результате поступления в просвет кишки воды и электролитов при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки или при повышении гидростатического давления

в лимфатических сосудах. При экссудативной диарее стул жидкий, часто с примесью крови и гноя. Экссудативная диарея характерна для ряда острых кишечных инфекций (сальмонеллез, дизентерия, кампилобактериоз) и воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

Осмолярная диарея развивается при нарушении кишечного пищеварения и всасывания, в результате накопления в просвете кишки осмотически активных веществ, вызывающих активный приток натрия и воды, и прекращается после голодания. У пациентов отмечается полифекалия – обильный стул, содержащий большое количество остатков непереваренной пищи. Осмолярная диарея может быть следствием нарушения переваривания некоторых продуктов питания (например, молока) или приема ряда слабительных препаратов (например, лактулозы).

Гипер- и гипокинетическая диарея. Гиперкинетическая диарея развивается при ускорении пропульсивной моторики кишечника, обусловленной нейрогенными факторами, секретинном, панкреозиминном, серотонином, простагландинами, желчными кислотами. При гиперкинетической диарее стул жидкий или кашицеобразный, частый, но его суточное количество не более 200–300 г. Этот тип диареи характерен для пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Снижение скорости кишечного транзита отмечается у пациентов при системной склеродермии и синдроме слепой кишки. Диарея при этом является результатом нарушения всасывания жиров и повышенной секреции слизи и часто сочетается с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Выделяют острую и хроническую формы диареи.

Острая диарея

Диарея считается острой, если продолжается до 2 недель. Острая диарея, как правило, имеет инфекционную этиологию [6–9]. По данным ВОЗ, инфекционная

диарея ежегодно является причиной смерти около 2 млн человек в мире.

Основными возбудителями являются бактерии (сальмонеллы, кишечная палочка с патогенными свойствами, кампилобактерии, шигеллы, вибрионы, иерсинии), вирусы (ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы), простейшие (лямблии, дизентерийная амеба, кристоспоридии). Инфекционная диарея сопровождается тошнотой, рвотой, схваткообразными болями в животе, и в легких случаях прекращается самостоятельно. Тяжелые формы быстро приводят к обезвоживанию и истощению. Пристального внимания со стороны врача и наблюдения за больным в условиях стационара требует быстро прогрессирующая диарея и объем стула более 1 л. При несвоевременном оказании помощи больному грозит развитие дегидратации, гиповолемии, метаболического ацидоза [6–9].

Хроническая диарея

Диарея считается хронической, если продолжается свыше 3 недель. Хроническая диарея может быть клиническим проявлением многих патологических состояний и заболеваний (в первую очередь, пищеварительной системы), и выяснение ее причин должно начинаться с данных анамнеза, физического исследования и макроскопии фекалий [10–12].

При сборе анамнеза следует обратить внимание на особенности ее начала, объем стула, наличие тенезмов и дефекаций в ночное время суток, связь диареи с болями в животе, присутствие крови в стуле, изменения массы тела. При болезнях тонкой кишки стул объемный, с остатками пищи. Диарея, связанная с патологией толстой кишки, в большинстве случаев сопровождается болями в животе, при этом стул частый, менее обильный и может содержать кровь, гной и слизи.

Копрологическое исследование дает возможность выявлять жир (стеаторея), мышечные волокна (креаторея), глыбки крахмала (амилорея), свидетельствующие о нарушениях кишечного пищеварения и всасывания, и кристаллы желчных кислот, указывающие на возможность хологенной диареи. Большое значение имеет и обнаружение яиц гельминтов, лямблий и амеб [13].

ДИАРЕЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ

Диарея может возникать при повышенном поступлении желчи в подвздошную и слепую кишку. В этих случаях желчь, обладая детергентными свойствами, вызывает гиперкинезию кишечника и гиперсекрецию воды и электролитов. Подобная диарея называется хологенной и развивается после обширной резекции тонкой кишки, включая подвздошную, у больных с воспалительными заболеваниями подвздошной кишки, дисфункциях билиарного тракта и после холецистэктомии [14, 15]. Хологенная диарея характеризуется частым обильным водянистым стулом ярко-желтой или зеленой окраски (холерея). У большинства больных она сочетается с болями в правой подвздошной области [14, 16].

Хроническая диарея в сочетании с метеоризмом, ранней болью в эпигастриальной области, чаще

дистензионного висцерального характера с симптомами желудочного дискомфорта (тяжесть в эпигастрии после приема пищи, тошнота, отрыжка), снижением массы тела характерна для гастритоподобного варианта хронического дуоденита [17].

Хроническая диарея является характерным симптомом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). При болезни Крона диарея встречается в 70–80% случаев, и в особенности выражена при поражении толстой кишки. Для болезни Крона характерно появление неоформленного (иногда жидкого) стула, имеющего примесь слизи, с частотой 5 раз в сут. и более. Диарея часто возникает после еды, может наблюдаться нередко в ночные часы. Примесь крови в стуле обнаруживается приблизительно у 40% пациентов с поражением толстой кишки. Диарея может отсутствовать при ограниченном поражении (в особенности при ограниченном поражении аноректальной зоны). Патологические примеси в кале (кровь, гной) отмечаются преимущественно при поражении левой половины толстой кишки [3, 13].

Клиническая картина язвенного колита зависит от тяжести и протяженности процесса. В легких случаях с ограниченным поражением прямой кишки больные жалуются на тенезмы (неотложные болезненные позывы с чувством неполного опорожнения) с примесью слизи и крови в кале. Более распространенное поражение сопровождается диареей (частый кашицеобразный или жидкий стул) и тенезмами. При развернутой клинической картине дискинетический и язвенно-геморрагический синдромы воспаления кишечника проявляются частым жидким стулом, с примесью крови, гноя и слизи («малиновое желе»). Частота дефекаций может достигать 20–40 раз в сут. Примесь крови в стуле бывает значительной, иногда выделения из толстой кишки состоят из одной крови. В период обострения кровопотеря может составлять до 100–200 мл/сут.

Для язвенного колита наиболее характерна ночная (преимущественно ночью и утром) и постпрандиальная диарея. Больные могут страдать недержанием кала, что связано с поражением сфинктера заднего прохода и общей слабостью. Императивные позывы на дефекацию обусловлены потерей растяжимости и резервуарной способности воспаленной прямой кишки [3, 13].

Диарея, вызванная паразитическими простейшими (лямблии, амебы), может развиваться не только остро, но и постепенно, и может сопровождаться постоянными болями в животе и появлением крови в кале.

Глютеновая энтеропатия (глютеночувствительная целиакия) – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции [18]. Типичная форма целиакии дебютирует в детстве, протекает с выраженным синдромом нарушенного всасывания: диарея, полифекалия, истощение, отеки, отставание в развитии и т. д. Латентная

форма целиакии характеризуется малосимптомным течением и может отмечаться у взрослых пациентов, преимущественно женщин. К характерным симптомам относятся хроническая диарея (стул обильный, пенистый), маленький рост, железодефицитная анемия, остеопороз. Обострения заболевания связаны с употреблением продуктов из пшеницы, ржи, овса, ячменя [19, 20].

ДИАРЕЯ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГА И ОНКОЛОГА

При дивертикулярной болезни толстой кишки часто отмечается чередование диареи с запорами, в сочетании с схваткообразными болями, преимущественно в левой нижней части живота слева, и метеоризмом [21, 22]. При дивертикулите диарея (30%) относится к диагностически значимым жалобам вместе с усиливающейся болью в левой подвздошной области (70%); реже у пациентов отмечаются анорексия, тошнота и рвота (20%); гипертермия и дизурические явления (15%). Для дивертикулита характерно постепенное усиление боли в течение нескольких дней, в отличие от острого аппендицита или перфорации при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при которых нарастание боли происходит значительно быстрее [22].

При наличии у пациента хронической диареи в реальной клинической практике на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи у интерниста и хирурга должна быть онконастороженность, поскольку диарея может быть проявлением опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, диарея встречается почти у половины больных с гастриномой (синдром Золлингера – Эллисона), причем у 20% пациентов она может быть единственным проявлением заболевания. Развитие диареи связано с поступлением в тощую кишку значительного количества кислого желудочного содержимого с последующим усилением моторики тонкой кишки и развитием в ней воспаления, увеличением секреции ионов калия, замедлением всасывания воды в кишечнике за счет непосредственного действия гастринина и вторичной гиперсекрецией панкреатических бикарбонатов. При низких значениях pH происходит инактивация липазы, что приводит к возникновению стеатореи. Характерным симптомом гастриномы является образование множественных гастродуоденальных язв, трудно поддающихся консервативному лечению [13].

Карциноидный синдром, обусловленный гормональноактивной опухолью, исходящей из энтерохромаффинных (аргентаффинных) клеток кишечника, часто проявляется диареей (75%), в сочетании с покраснением кожи (90%), шумным дыханием (20%), эндокардиальным фиброзом (33%), поражением клапанов правого отдела сердца [13].

Синдром Вернера – Моррисона (панкреатическая холера) появляется у пациентов с опухолью, развивающейся из нейроэндокринной ткани поджелудочной железы в 90% случаев (либо в области симпатического ствола – 10%), вырабатывающей вазоактивный интестинальный

полипептид (ВИПома). Для синдрома характерны водянистый стул, гипокалиемия и почечная недостаточность. Количество теряемой за сутки воды может составить около 4–10 литров, одновременно с водой теряются натрий и калий. Развивается тяжелая дегидратация, потеря массы тела, гипокалиемия. Диарея обусловлена высокой секрецией натрия и воды в просвет кишечника под влиянием вазоактивного интестинального полипептида (ВИП). В результате подавления ВИП желудочной секреции возникает гипохлоридрия. У 25–30% больных отмечаются приливы крови и приступообразное покраснение лица (вследствие выраженного вазодилатирующего эффекта ВИП). Отмечается тенденция к снижению артериального давления, возможна выраженная артериальная гипотензия. Пациенты часто умирают от почечной недостаточности [13].

Диарея в сочетании с болью в животе и субфебрилитетом может быть одним из проявлений злокачественной опухоли толстого кишечника. Диарея при опухолях толстого кишечника относится к числу характерных проявлений кишечной непроходимости. Стул может быть кашицеобразным или водянистым. Частота может достигать 10–12 раз в сут., при этом суточный объем стула небольшой, редко достигает 1 л. Характерно появление диареи после запора различной длительности. Диарея чаще встречается при раке дистальных отделов толстой кишки. При раке толстой кишки диарея не бывает длительной, в отличие от опухолей тонкой кишки [12].

При лечении онкологических заболеваний диарея может быть проявлением цитостатической энтеропатии и лучевого (пострадиационного) колита.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАРЕЯ

Диарея может носить функциональный характер у пациентов с функциональной диареей (подраздел С3 в соответствии с классификацией функциональных расстройств кишечника по «Римским критериям-IV») и с синдромом раздраженного кишечника (подраздел С1) при варианте с диареей (жидкий или кашицеобразный чаще 25%, а твердый или комковатый стул реже 25% всех актов дефекации) и смешанном варианте (жидкий или кашицеобразный чаще 25%, твердый или комковатый стул чаще 25% всех актов дефекации). Согласно «Римским критериям-IV» (2016), патологической считается частота стула более 3 раз в день [23, 24]. Наряду с изменениями частоты стула у больных с СРК наблюдается изменение формы и консистенции кала, характерны типы 6 и 7 по Бристольской шкале распределения кала по форме. Учащение стула может сочетаться с выделением небольшого суточного количества кала кашицеобразной или жидкой консистенции, так называемая дистальная диарея малого объема. При запорах, наоборот, больной может жаловаться на однократное выделение кала, который в начале дефекации оформленный, а затем кашицеобразный и даже водянистый, так называемый «пробкообразный» стул.

Для пациентов с СРК характерны утренняя диарея, возникающая после завтрака и в первую половину дня, и отсутствие диареи по ночам. Половина пациентов с СРК отмечают примесь слизи в кале, происхождение и причины образования которой остаются неизученными. Выделение крови с калом, ночная диарея, синдром мальабсорбции и потеря массы тела относятся к симптомам «тревоги», исключающим диагноз СРК и требующим настойчивых поисков органического заболевания [25, 26]. Римскими критериями-IV определен минимум обследования пациентов с СРК: общий анализ крови и кала, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин [23, 24]. В соответствии с рекомендациями РГА в диагностический минимум добавлены тест на скрытую кровь в кале и определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе для исключения целиакии [25].

ДИАРЕЯ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Диарея может быть клиническим проявлением не только заболеваний ЖКТ [1, 13]. Так, у больных сахарным диабетом диарея может быть одним из ведущих проявлений диабетической энтеропатии [27, 28], для которой характерно волнообразное течение, с чередованием периодов обострений продолжительностью от нескольких часов или дней до нескольких недель (частота стула может достигать 15–30 раз в сут.) и периодов относительного благополучия. Характерно сохранение диареи в ночное время и ее усиление после приема пищи (постпрандиальная диарея). Стул водянистый, коричневатый, могут отмечаться тенезмы. При анализе кала может выявляться стеаторея, но существенной потери массы тела у пациентов, как правило, не наблюдается [29].

Диарея и гипердефекация могут быть проявлениями гиперфункции щитовидной железы и относятся к клиническим критериям диагностики диффузного токсического зоба (ДТЗ) [29]. При анемиях диарея может быть признаком висцеральных проявлений сидеропенического синдрома при железодефицитной анемии и гастроэнтерологического синдрома при В12-дефицитной анемии [29–31].

Медикаментозно обусловленная диарея может развиваться при приеме ингибиторов протонной помпы; препаратов магния (в том числе и магний-содержащих антацидных препаратов, например, алмагеля), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); селективных ингибиторов обратного захвата серотонина; слабительных; сердечных гликозидов; хенодезоксихолевой кислоты; антикоагулянтов; приеме повышенных доз эссенциальных фосфолипидов [5, 13, 32]. Причиной развития диареи может быть прием сорбита и других гекситолов [33], так в литературе описана «диарея жевательной резинки» [34].

Диарея может отмечаться у пациентов с НПВП-гастропатией и НПВП-энтеропатией [35–37]. К основным симптомам НПВП-гастропатии наряду с диареей относятся эпигастральная боль, ощущение дискомфорта

в эпигастрии, изжога, потеря аппетита, тошнота, дискомфорт в животе [38]. Клинико-диагностический алгоритм НПВП-энтеропатии должен учитывать клинические данные и анамнез: прием НПВП / ацетилсалициловой кислоты (обычно не менее 2 нед.); отсутствие указаний на прием антибактериальных препаратов; исключение ВЗК; субклиническое (малосимптомное или бессимптомное) течение при возможном наличии разнообразных абдоминальных симптомов (эпигастральная боль, эпигастральное вздутие, тошнота, метеоризм, чувство распирания в животе, диарея, запор); проявления скрытого или явного кишечного кровотечения (мелена, гематохезия); клинические признаки кишечной обструкции (при развитии стриктур) [38].

ДИАРЕЯ ПРИ НАРУШЕНИИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

Диарея, сохраняющаяся более 4 нед., чаще предполагает неинфекционную этиологию диареи [39]. Однако диарея, ассоциированная с приемом антибиотиков (ААД), может развиваться не только остро, но и может принимать хроническое течение. Наиболее часто ААД развивается в результате избыточного роста бактерий при подавлении облигатной кишечной микрофлоры антибактериальными препаратами. Этиологическим фактором развития такой диареи являются *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringers*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* Почти все антибиотики, кроме ванкомицина, способны вызывать диарею, вызываемую анаэробной флорой. Длительное время ААД относилась к госпитальным инфекциям, однако в последнее время ААД все чаще стала развиваться у пациентов и в амбулаторных условиях [39].

Клинические проявления синдрома избыточного бактериального роста весьма вариабельны, в клинике роль первой ласточки обычно занимает синдром желудочно-кишечной диспепсии: диарея, реже запор, метеоризм, вздутие, урчание в животе, отрыжка и неприятный запах изо рта [5, 13].

Диарея не является обязательным симптомом синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, но чаще именно она значительно понижает качество жизни пациента и заставляет его обратиться к врачу. Вместе с тем изменение количественного и качественного состава кишечной микрофлоры отмечается при любой хронической диарее [40–44]. Диарейный синдром носит комбинированный характер (осмотический, секреторный и гипермоторный компоненты) и имеет клиническую окраску в зависимости от варианта кишечной диспепсии. При гнилостной диспепсии – кал серого цвета, водянистый, с запахом тухлых яиц (сероводород). При бродильной диспепсии усиление брожения в кишечнике – кал кашицеобразный, жидкий, пенный, светлой окраски, с кислым запахом. Из-за частых дефекаций возможно развитие аноректального синдрома, характеризующегося раздражением, гиперемией, зудом и жжением кожных покровов перианальной области [2, 5, 45].

ДИАРЕЯ ПРИ COVID-19

При инфицировании SARS-CoV-2 около 5–18% пациентов помимо респираторных симптомов также имеют желудочно-кишечные симптомы, наводящие на мысль о вирусном гастроэнтерите с диареей, тошнотой, рвотой и болью в животе [46]. В Национальном консенсусе «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [47] отмечается, что если у пациента с температурой тела выше 37,5 °C выявляются диарея и рвота, при отсутствии других известных причин этих симптомов (или хроническое заболевание ЖКТ ранее не имело таких проявлений), то в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ случай рассматривается как подозрительный на COVID-19, требующий проведения необходимых лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий [48].

Диарея наряду с другими гастроэнтерологическими симптомами (абдоминальная боль, снижение аппетита, анорексия, тошнота, рвота, уменьшение массы тела) может быть проявлением постковидного синдрома [48].

ЛЕЧЕНИЕ ДИАРЕИ

К числу препаратов, используемых при лечении состояний и заболеваний, протекающих с синдромом диареи, относится большой перечень лекарственных средств с разным механизмом действия [49]: препараты, замедляющие моторику, энтеросорбенты; вяжущие и обволакивающие средства; антибиотики и кишечные антисептики; противовоспалительные препараты; пре-, про-, син- и зубиотики; ферментные препараты; регидратанты; препараты для коррекции солевого и электролитного обмена; препараты для энтерального и парентерального питания; противогельминтные препараты. При иммуноопосредованных заболеваниях этот перечень дополняют 5-аминосалицилаты; глюкокортикостероиды; иммуносупрессоры; моноклональные антитела; генно-инженерные биологические препараты [49].

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

Энтеросорбенты (от греч. *enteron* – кишка, лат. *sorbens* – поглощающий) – вещества различной структуры, связывающие экзо- и эндогенные вещества, надмолекулярные структуры и клетки в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования (Полисорб® МП, диосмектит, энтеросгель) [49].

В настоящее время в гастроэнтерологической практике успешно применяется перспективный активный метод терапии – энтеросорбция. Энтеросорбция основана на связывании и выведении из ЖКТ с лечебной и профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. Данный метод используется в медицине для лечения острых и хронических заболеваний, сопровождающихся токсикозами, нарушениями пищеварения, иммунного статуса, метаболизма

липидов, желчных кислот и других видов обмена. С каждым годом показания для энтеросорбции расширяются, энтеральное использование сорбентов позволяет исключить или снизить интенсивность медикаментозной терапии, в том числе и антибиотикотерапии, гормонотерапии, десенсибилизирующего лечения. Энтеросорбенты, применяемые при этом методе, представляют собой лечебные препараты разной структуры, осуществляющие связывание экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ путем адсорбции, ионообмена, комплексообразования [50].

Энтеросорбенты – препараты медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ и способные связывать экзо- и эндогенные вещества, которые входят в состав химуса и выделяются в полость ЖКТ через его стенки, путем ад- и абсорбции, ионообмена или комплексообразования. Энтеросорбция является составной частью эфферентной терапии (от латинского *effereus* – выводить), т. е. группы лечебных мероприятий, конечной целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма [51].

Основные требования, которым должны соответствовать энтеросорбенты, следующие:

- не обладать токсическими свойствами;
- быть нетравматичными для слизистых оболочек ЖКТ;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- иметь хорошие функциональные (сорбционные) свойства;
- не вызывать изменений количественного и качественного состава кишечной микробиоты;
- иметь удобную лекарственную форму.

В России продается и применяется большое количество различных энтеросорбентов, на основе как древесины, так и химически синтезированных материалов.

ПОЛИСОРБ® МП

Вышеизложенным требованиям соответствует отечественный энтеросорбент на основе кремнезема (кремния диоксид коллоидный) Полисорб® МП, который производится в Челябинской области компанией Полисорб АО (Россия).

Препарат Полисорб® МП – энтеросорбент нового поколения, создан на основе природного высокодисперсного кремнезема, обладает полифункциональными неселективными сорбционными свойствами, выпускается в виде порошка, размер частиц – от 5 до 20 нм. Основное предназначение энтеросорбентов вообще и Полисорба® МП в частности – это выведение из организма токсинов любого происхождения.

Отличительной особенностью Полисорба® МП является непористая структура. Во время синтеза Полисорб® МП имеет вид непористых, почти сферических частиц размером 5–70 мкм (со временем за счет физико-химического взаимодействия объединяются в агрегаты размером от 100 до 200 мкм). Сорбция молекул токсинов и других веществ происходит на поверхности частицы, в местах связей оксида кремния с гидроксильными группами [52].

Полисорб® МП не расщепляется и не всасывается в ЖКТ, не травмирует ЖКТ, выводится в неизменном виде. В просвете ЖКТ Полисорб® МП связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая микроорганизмы и микробные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли тяжелых металлов, радионуклеотиды, алкоголь. Полисорб® МП сорбирует также некоторые продукты обмена веществ организма, в том числе избыток билирубина, холестерина и липидных комплексов, метаболитов азотистого обмена, вещества «средней молекулярной массы», ответственные за развитие метаболического дисбаланса. По сорбционной емкости Полисорб® МП в 2 раза превосходит полиметилсилоксана полигидрат (энтеросгель) и в 3 раза диосмектита (смекта) [53].

При сравнительном изучении адсорбционной активности в просвете тонкой кишки ряда медицинских сорбентов продемонстрировано, что Полисорб® МП обладает наивысшей белоксорбирующей активностью (сорбцией токсинов белковой природы) среди изученных сорбентов (в 1,5 раза выше, чем у диосмектита и в 2 раза выше, чем у энтеросгеля) в сочетании с низкой сорбцией витаминов (на примере витамина В12) – почти в 2 раза ниже в сравнении с диосмектитом и в 6 раз ниже в сравнении с энтеросгелем [54]. Высокая адсорбционная активность препарата Полисорб® МП в сравнительном анализе с другими сорбентами в лечении атопических дерматитов клинически выражается более быстрым исчезновением элементов сыпи и кожного зуда [55].

При острой и хронической диарее, связанной с кишечными инфекциями и изменением количественного и качественного состава кишечного микробиоценоза, энтеросорбция является не только патогенетическим способом терапии, но и этиологическим, поскольку сорбенты способны поглощать не только эндо- и экзотоксины возбудителей, но и фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, выключая их таким образом из патологического процесса. Способность энтеросорбентов связывать эндо- и экзотоксины возбудителей вносит существенный вклад в дезинтоксикацию макроорганизма. Так, бакагглютинирующая способность препарата составляет 10 млрд микробных тел/г: склеивая между собой микробные тела, Полисорб® МП блокирует их жизнедеятельность, т. е. проявляет себя как препарат, обладающий бактериостатическими свойствами¹.

В целом ряде клинических исследований продемонстрированы эффективность и безопасность применения энтеросорбента Полисорб® МП в комплексной терапии инфекционной диареи у взрослых пациентов [50, 56–60] и в педиатрической практике [51–53, 60–64]. Метод энтеросорбции в комплексной терапии инфекционной диареи с использованием энтеросорбента Полисорб® МП является высокоэффективным, оказывает выраженный

антидиарейный и дезинтоксикационный эффект, сокращая продолжительность интоксикации и синдрома гастроэнтерита при острых кишечных инфекциях в 2 раза, рвота и тошнота купируются с первых доз приема препарата [59].

Применение препарата Полисорб МП в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций неустановленной этиологии способствует более быстрому клиническому улучшению – купированию клинических признаков заболевания: синдром диареи купировался в среднем за 2–3 дня, диспептический синдром в течение 1–3 дней (при применении активированного угля сроки проявления заболевания сохранялись в течение 3–4 дней) [65].

При диарее, связанной с ротавирусной инфекцией, отмечается лучшая санация кишечника от патогенных возбудителей, наряду с быстрой динамикой нормализации характера стула и исчезновением патологических примесей в кале, отмечается и быстрая динамика купирования симптомов интоксикации [51, 63, 64].

При использовании энтеросорбента Полисорб® МП в комплексной терапии заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей, у которых на фоне антибактериальной терапии развилась антибиотик-ассоциированная диарея, отмечено уменьшение выраженности диареи у 75,6% детей ко 2-му дню и полное ее прекращение к 4-му дню [66].

Диарея является одним из наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических симптомов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [48]. В ряде исследований отмечена эффективность применения кремния диоксида коллоидного (Полисорб® МП) в комплексном лечении взрослых и детей с COVID-19 [67–71] и в рамках пост-COVID синдрома [72]. Применение Полисорб® МП способствует снижению вирусной нагрузки в кишечнике, уменьшению диареи и других клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19.

Полисорб® МП использовался в комплексной терапии детей, находившихся на лечении с диагнозом «внебольничная пневмония коронавирусной этиологии (вирус SARS-CoV-2 идентифицирован), у которых желудочно-кишечные нарушения чаще (64%) проявлялись на 4–5-й день и проявлялись диарей (64%) и болями в животе (57%) [67]. В исследовании, проведенном педиатрами из Томска, применение энтеросорбента Полисорб® МП сокращало продолжительность диареи и интоксикации на 1–1,5 дня у детей в группах с ОРВИ и COVID-19 [70].

При сравнительном анализе продолжительности клинических симптомов установлено, что включение в состав базисной терапии острой диареи энтеросорбентов Полисорба® МП или диосмектита (смекта) оказывало более быстрый и выраженный клинический эффект, чем при применении активированного угля, также был отмечен и более выраженный saniрующий эффект от применения энтеросорбентов Полисорб® МП и диоктаэдрического смектита, чем при применении активированного угля. Не было выявлено достоверных различий в уровне секреторного IgA в копрофильtrate в динамике

¹ Заривчацкий МФ. Использование Полисорба в хирургической практике. *Применение Полисорба в медицине*. Материалы научно-практической конференции. Пермь, 1997. Режим доступа: <https://www.polisorb.com/ru/doctors/>.

заболевания у пациентов, принимавших Полисорб® МП и диосмектит. Не зарегистрировано ни одного случая возникновения нежелательного явления или каких-либо побочных реакций от применения Полисорба® МП. Как одно из преимуществ матери отмечают удобство в применении энтеросорбента Полисорб® МП, в сравнении с другими энтеросорбентами. В фармакоэкономических расчетах 5-дневный курс лечения препаратом Полисорб® МП дешевле, чем препаратом Смекта [63].

Необходимо отметить и высокий профиль безопасности энтеросорбента Полисорб® МП, который применяется у взрослых и детей с рождения. Назначение препарата Полисорб® МП при беременности не оказывает отрицательного воздействия на плод. Возможно применение препарата Полисорб® МП при беременности и в период лактации по показаниям и в рекомендованных дозах². Добавление к стандартному лечению беременных женщин со среднетяжелой формой COVID-19 энтеросорбента Полисорб® МП способствовало снижению уровня эндогенной интоксикации, что проявлялось положительной клинической динамикой. В группе беременных женщин, принимавших Полисорб® МП, реже диагностировались анемия, задержка роста плода, угрожающие преждевременные роды, фетоплацентарная недостаточность, многоводие и маловодие; родилось меньше детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени, средняя масса плода была на 256 г больше, средний рост плода – на 2,4 см больше, чем в группе стандартного лечения COVID-19 [71].

В феврале 2019 г. ANSM (Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения, Франция) сообщило, что не исключен риск перехода свинца в кровь у детей до 2 лет, получающих терапию диосмектитом (смекта). В результате врачам во Франции не рекомендуется назначать препарат смекта и его генерики детям младше 2 лет для лечения острой диареи. Данные препараты также не рекомендуется назначать беременным и кормящим женщинам³.

² Полисорб® МП (Polisorb MP) инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/polisorb_mp_14908.

³ Médicaments à base d'argile dans le traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'enfant - Point d'information. Available at: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-d-argile-dans-le-traitement-symptomatique-de-la-diarrhee-aiguee-chez-l-enfant-Point-d-information>.

Полисорб® МП включен в клинические рекомендации по лечению взрослых пациентов и детей с синдромом диареи [49, 73–76]. Полисорб® МП рассматривается в качестве стартовой терапии диареи при пищевой токсикоинфекции [76].

Наряду с зарегистрированным показанием «острые кишечные инфекции различной этиологии, включая пищевые токсикоинфекции, а также диарейный синдром неинфекционного происхождения, дисбактериоз (в составе комплексной терапии)», к другим показаниям энтеросорбента Полисорб® МП относятся острые и хронические интоксикации различной этиологии у детей и взрослых; гнойно-септические заболевания, сопровождающиеся выраженной интоксикацией; острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в т. ч. лекарственными препаратами и алкоголем, алкалоидами, солями тяжелых металлов; пищевая и лекарственная аллергия; гипербилирубинемия (вирусный гепатит и другие желтухи) и гиперазотемия (хроническая почечная недостаточность); жителям экологически неблагоприятных регионов и работникам вредных производств с целью профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перечисленные в рамках обзора патологические состояния и нозологические формы не являются полным перечнем возможных причин развития синдрома диареи, но все же составляют большую часть встречающихся болезней, которые необходимо рассматривать врачу первого контакта (врачу общей практики, терапевту и педиатру) при проведении дифференциальной диагностики на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Наличие в арсенале врача (терапевта, педиатра, врача общей практики) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи современного эффективного и безопасного энтеросорбента Полисорб® МП позволит оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с синдромом диареи и другой коморбидной соматической патологией.



Поступила / Received 19.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2023

Принята в печать / Accepted 15.05.2023

Список литературы / References

- Трухан ДИ, Викторова ИА, Иванова ДС. Синдром диареи в реальной клинической практике: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и коррекции. *Терапия*. 2020;(2):145–155. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.2.145-155>.
Trukhan DI, Viktorova IA, Ivanova DS. Diarrheas syndrome in real clinical practice: topical aspects of differential diagnostics and correction. *Therapy*. 2020;(2):145–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.2.145-155>.
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2013. 144 с. Режим доступа: <https://www.razum.ru/nauchmed/vnutri/321103-truhan-d-bolezni-kishechnika-klinika-diagnostika-i-lechenie-uchebnoe-posobie.html>.
- Трухан ДИ, Киселева ДС, Тарасова ЛВ. Диарея: актуальные вопросы дифференциальной диагностики. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2014;(1):51–54. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/prilozhenie-k-zhurnalu-consilium-medicum-gastroenterologiya/gastro2014_1_pril/diareya-aktualnye-voprosy-differentsialnoy-diagnostiki/.
- Трухан ДИ, Тарасова ЛВ, Киселева ДС. Диарея: диагностическая тактика врача общей практики. *Справочник врача общей практики*. 2015;(3):9–17. Режим доступа: <https://panor.ru/articles/diareya-diagnosticheskaya-taktika-vracha-obshchey-praktiki/88407.html#>.
Trukhan DI, Tarasova LV, Kiseleva DS. Diarrhea: diagnostic tactics of general practitioner. *Journal of Family Medicine*. 2015;(3):9–17. (In Russ.) Available at: <https://panor.ru/articles/diareya-diagnosticheskaya-taktika-vracha-obshchey-praktiki/88407.html#>.

5. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 222 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49497776>.
6. Шербенков ИМ. Синдром острой диареи в практике врача-терапевта. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(7):44–50. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2009/spv2009_7/sindrom-ostroy-diarei-v-praktike-vracha-terapevta/.
Shcherbenkov IM. Acute diarrhoea syndrome in the GP practice. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2009;(7):44–50. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2009/spv2009_7/sindrom-ostroy-diarei-v-praktike-vracha-terapevta/.
7. Захарова ИН, Андриухина ЕН, Дмитриева ЮА. Инфекционные и неинфекционные диареи у детей: тактика врача-педиатра. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2012;(4):40–44. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2012/ped2012_4/infektsionnye-i-neinfektsionnye-diarei-u-detey-taktika-vracha-pediatra/.
Zakharova IN, Andriukhina EN, Dmitrieva YuA. Infectious and non-infectious diarrhoea in children: therapeutic approach in paediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2012;(4):40–44. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2012/ped2012_4/infektsionnye-i-neinfektsionnye-diarei-u-detey-taktika-vracha-pediatra/.
8. Шрайнер ЕВ. Лечение острой диареи: от теории к практике. *РМЖ*. 2013;17:912–916. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lechenie_ostroy_diarei_ot_teorii_k_praktike/.
Shrayner EV. Treatment of acute diarrhoea: bedside approach. *RMJ*. 2013;17:912–916. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lechenie_ostroy_diarei_ot_teorii_k_praktike/.
9. Трухан ДИ, Киселева ДС. Дифференциальная диагностика диареи. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(9):18–21. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-09-2015/differentsialnaya_diagnostika_diarei/.
Trukhan DI, Kiseleva DS. Differential diagnosis of diarrhoea. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(9):18–21. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-09-2015/differentsialnaya_diagnostika_diarei/.
10. Шербенков ИМ. Хроническая диарея в педиатрической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2010;(2):55–59. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2010/ped2010_2/khronicheskaya-diareya-v-pediatricheskoy-praktike/.
Shcherbenkov IM. Chronic diarrhoea in paediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2010;(2):55–59. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2010/ped2010_2/khronicheskaya-diareya-v-pediatricheskoy-praktike/.
11. Урсова НИ. Синдром хронической диареи: диагностическая и терапевтическая тактика. *Фарматека*. 2012;1(234):17–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17588664>.
Ursova NI. Chronic diarrhoea: diagnostic and therapeutic tactics. *Farmateka*. 2012;1(234):17–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17588664>.
12. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. Дифференциальная диагностика при диарее. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;12(124):105–110. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26512221>.
Tarasova LV, Trukhan DI. Diagnostic algorithm for diarrhoea. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;12:105–110. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26512221>.
13. Трухан ДИ, Филимонов СН. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 176 с. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/trukhan-philimonov-2016.pdf>.
14. Парфенов АИ, Крумс ЛМ. Холангенная диарея: особенности патогенеза, клиники и лечения. *РМЖ*. 2009;17(2):114–118. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17885147>.
Parfenov AI, Krums LM. Bile acid diarrhoea: features of pathogenesis, clinical presentation and treatment. *RMJ*. 2009;17(2):114–118. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17885147>.
15. Трухан ДИ, Викторова ИА, Лялюкова ЕА. *Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей*. СПб.: СпецЛит; 2011. 127 с. Режим доступа: https://kingmed.info/knigi/Gastroenterologiya/book_4195/Bolezni_jelchnogo_puzirya_i_jelcheyevodyashchih_putey-Truhan_DI_Viktorova_IA_Lyalyukova_EA-2016-fb2.
16. Трухан ДИ, Викторова ИА, Иванова ДС. *Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей*. СПб.: СпецЛит; 2023. 128 с.
17. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
- Truhan DI, Tarasova LV. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(11):104–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21589957>.
18. Бельмер СВ, Ревнова МО. *Целиакия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2013. 416 с. Режим доступа: <https://www.books-up.ru/book/celiakiya-u-detey-3677016/>.
19. Парфенов АИ. Диагностика и лечение энтеропатий. *РМЖ*. 2013;21(13):731–736. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196462>.
Parfenov AI. Diagnosis and treatment of schizophrasia. *RMJ*. 2013;21(13):731–736. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196462>.
20. Трухан ДИ, Филимонов СН. *Заболевания кишечника: клиника, диагностика и лечение*. Новокузнецк: ООО «Полиграфист»; 2017. 223 с.
21. Левченко СВ. Этиология и патогенез дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(2):93–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15587878>.
Levchenko SV. Etiology and pathogenesis of diverticular disease of the colon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(2):93–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15587878>.
22. Левченко СВ, Лазебник ЛБ. Медикаментозная терапия неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):21–23. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_8_gastro/medikamentoznaya-terapiya-neoslozhnennoy-simptomaticheskoy-divertikulyarnoy-bolezni-tolstoy-kishki/.
Levchenko SV, Lazebnik LB. Pharmaceutical therapy for uncomplicated symptomatic diverticular disease of the colon. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):21–23. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_8_gastro/medikamentoznaya-terapiya-neoslozhnennoy-simptomaticheskoy-divertikulyarnoy-bolezni-tolstoy-kishki/.
23. Drossman DA, Hasler WL. 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>.
24. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>.
25. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шельгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA 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>.
26. Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Иванова ДС. Актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2018;(21):110–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-110-116>.
Trukhan DI, Goloshubina VV, Ivanova DS. Actual issues of diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(21):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-110-116>.
27. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ, Трухан ЛЮ. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справочник врача общей практики*. 2013;(8):51–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroenterologicheskie-narusheniya-u-patsientov-s-saharnym-diabetom>.
Trukhan DI, Tarasova LV, Trukhan LYu. Gastroenterological disorders in patients with diabetes mellitus. *Journal of Family Medicine*. 2013;(8):51–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gastroenterologicheskie-narusheniya-u-patsientov-s-saharnym-diabetom>.
28. Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Трухан ЛЮ. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(11):40–43. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_11/izmeneniya-verkhnikh-otdelov-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-aktual/.
Trukhan DI, Goloshubina VV, Trukhan LYu. Changes in the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus: topic issues of diagnosis, treatment and control. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;(11):40–43. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2014/spv2014_11/izmeneniya-verkhnikh-otdelov-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-aktual/.
29. Трухан ДИ, Викторова ИА. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. СПб.: СпецЛит; 2017. 253 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36478198>.

30. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Железодифицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. *Гинекология*. 2013;(5):95–99. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2013/gn2013_15_5/zhelezodefitsitnaya-anemiya-aktualnye-voprosy-diagnostiki-lecheniya-i-profilaktiki/. Trukhan DI, Tarasova LV. Iron deficiency anemia: topical issues of diagnosis, treatment and prevention. *Gynecology*. 2013;(5):95–99. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2013/gn2013_15_5/zhelezodefitsitnaya-anemiya-aktualnye-voprosy-diagnostiki-lecheniya-i-profilaktiki/.
31. Трухан ДИ, Юренев ГЛ, Чусова НА. Железодифицитная анемия: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта. *Терапия*. 2019;1(27):172–181. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.172-181>. Trukhan DI, Yurenev GL, Chusova NA. Iron deficiency anemia: actual aspects of diagnostics and treatment in real clinical practice of therapist. *Therapy*. 2019;1(27):172–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.1.172-181>.
32. Трухан ДИ, Филимонов СН, Багишева НВ. Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист; 2021. 174 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45609234>.
33. Liao W, Saibil F. Sorbitol: Often forgotten cause of osmotic diarrhea. *Can Fam Physician*. 2019;65(8):557–558. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413027/>.
34. Goldberg LD, Ditchek NT. Chewing gum diarrhea. *Am J Dig Dis*. 1978;23(6):568. <https://doi.org/10.1007/BF01072704>.
35. Трухан ДИ. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2015/cm2015_2_nevno/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti-/. Trukhan DI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism comorbidity and drug safety: in focus amtolmetin guasil. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):27–33. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2015/cm2015_2_nevno/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti-/.
36. Трухан ДИ, Чусова НА. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. *Терапия*. 2020;(8):174–185. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.174-185>. Trukhan DI, Chusova NA. Syndrome Of Increased Epithelial Permeability Of The Intestine In Real Clinical Practice. *Therapy*. 2020;(8):174–185. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.8.174-185>.
37. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>. Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
38. Викторова ИА, Трухан ДИ, Иванова ДС. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020;(5):30–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-30-40>. Viktorova IA, Trukhan DI, Ivanova DS. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(5):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-30-40>.
39. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1464–1486. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70513-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70513-5).
40. Лузина ЕВ, Ларева НВ. Ассоциированная с антибиотиками диарея в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):85–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18884174>. Luzina EV, Lareva NV. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013;85(2):85–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18884174>.
41. Weng MT, Chiu YT, Wei PY, Chiang CW, Fang HL, Wei SC. Microbiota and gastrointestinal cancer. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(Suppl 1):S32–S41. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.01.002>.
42. Pourmasoumi M, Najafgholizadeh A, Hadi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F. The effect of synbiotics in improving Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019;43:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.005>.
43. Roselli M, Finamore A. Use of Synbiotics for Ulcerative Colitis Treatment. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(3):174–182. <https://doi.org/10.2174/1574884715666191226120322>.
44. Ghafouri A, Zarrati M, Shidfar F, Heydari I, Shokouhi Shoormasti R, Eslami O. Effect of synbiotic bread containing lactic acid on glycemic indicators, biomarkers of antioxidant status and inflammation in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0496-9>.
45. Голошубина ВВ, Трухан ДИ, Багишева НВ. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики. *РМЖ*. 2020;(12):17–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Narusheniya_kishechnogo_mikrobiocenoza_aktualnye_aspekty_terminologii_kliniki_profilaktiki/. Goloshubina VV, Trukhan DI, Bagisheva NV. Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention. *RMJ*. 2020;(12):17–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Narusheniya_kishechnogo_mikrobiocenoza_aktualnye_aspekty_terminologii_kliniki_profilaktiki/.
46. Сарсенбаева АС, Лазебник ЛБ. Диарея при COVID-19 у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6):42–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54>. Sarsenbaeva AS, Lazebnik LB. Diarrhea in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6):42–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54>.
47. Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Дошчичин ВЛ, Котовская ЮВ, Кравчук ЮА, Педь ВИ и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):135–172. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, Kotovskaya YuV, Kravchuk YuA, Ped VI et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(4):135–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
48. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». 2022. Режим доступа: https://static-0.mindzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207.
49. Сарсенбаева АС, Лазебник Л. Б. Диареи у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6):4–41. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41>. Sarsenbaeva AS, Lazebnik LB. Diarrhea in adults. Clinical guidelines. Project. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6):4–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41>.
50. Ратникова ЛИ, Пермитина МИ. Применение энтеросорбента Полисорб МП в гастроэнтерологии. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):92–97. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20276799>. Ratnikova LI, Permitina MI. Polisorb MP intestinal sorbent in gastroenterology. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):92–97. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20276799>.
51. Вершинин АС, Попилов АН. Применение энтеросорбента Полисорб МП в педиатрической практике. *РМЖ*. 2008;16(18):1178–1182. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22934397>. Vershinin AS, Popilov AN. Polisorb MP intestinal sorbent in paediatric practice. *RMJ*. 2008;16(18):1178–1182. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22934397>.
52. Меньшикова СВ, Кетова ГГ, Попилов МА. Применение энтеросорбента Полисорб МП (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25791>. Men'shikova SV, Ketova GG, Popilov MA. Polisorb MP (colloidal silicon dioxide) intestinal sorbent in the complex therapy of various pathological conditions in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;6. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25791>.
53. Панфилова ВН, Таранушенко ТЕ. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2012;9(6):34–39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18411137>. Panfilova VN, Taranushenko TE. Application of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):34–39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18411137>.
54. Маркелов ДА, Ницак ОВ, Герашенко ИИ. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2008;42(7):30–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23108168>. Markelov DA, Nitsak OV, Gerashchenko II. Comparative study of the adsorption activity of medicinal sorbents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2008;42(7):30–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23108168>.

55. Маемгенова ГН, Сарсенбаева АЖ, Кадырбаева БД, Жанабаева БА. Сравнительный анализ действия сорбентов в лечении атопических дерматитов. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;(1-1):328-331. Режим доступа: <https://kaznmu.edu.kz/press/wp-content/uploads/2021/02/СРАВНИТЕЛЬНЫЙ-АНАЛИЗ-ДЕЙСТВИЯ-СОРБЕНТОВ-В-ЛЕЧЕНИИ-АТОПИЧЕСКИХ-ДЕРМАТИТОВ.pdf>. Mayemgenova GN, Kadyrbayeva BJ, Sarsenbayeva AZh, Zhanabayeva BA. Comparative analysis of action of sorbents in treatment of atopic dermatitis. *Vestnik KaznMU*. 2020;(1-1):328-331. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.edu.kz/press/wp-content/uploads/2021/02/СРАВНИТЕЛЬНЫЙ-АНАЛИЗ-ДЕЙСТВИЯ-СОРБЕНТОВ-В-ЛЕЧЕНИИ-АТОПИЧЕСКИХ-ДЕРМАТИТОВ.pdf>.
56. Смирнова Н. Эффективность энтеросорбента «Полисорб МП» у больных инфекционными заболеваниями. *Врач*. 2007;(3):80-81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974326>. Smirnova N. Effectiveness of Polisorb MP intestinal sorbent in patients with infectious diseases. *Vrach*. 2007;(3):80-81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12974326>.
57. Иоанниди ЕА, Осипов АВ, Обехов ВФ. Клиническая характеристика и лечение острых кишечных инфекций у взрослых. *Лекарственный вестник*. 2015;9(59):33-39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25021097/>. Ioannidi EA, Osipov AV, Obekhov VF. Clinical characteristics and treatment of acute intestinal infections in adults. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2015;9(59):33-39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25021097/>.
58. Меньшикова СВ, Кетова ГГ, Попилов МА. Диарея различной этиологии. Диоксид кремния коллоидный (Полисорб МП) как новое решение актуальной проблемы. *Главный врач Юга России*. 2017;3(56):34-37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29660080>. Menchikova SV, Ketova GG, Popilov MA. Diarrhea of any etiology. Colloidal silicon dioxide (polisorb mp) as a new solution to a current issue. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2017;3(56):34-37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29660080>.
59. Тихонова ЕП, Кузьмина ТЮ, Миноранская НС, Липнягова СВ, Калинина ЮС, Левицкий СВ, Гулик ВВ. Сальмонеллез у взрослых: клинико-эпидемиологические особенности, оптимизация терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):98-102. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-98-102>. Tikhonova EP, Kuzmina TYu, Minoranskaya NS, Lipnyagova SV, Kalinina YuS, Levitsky SV, Gulik VV. Salmonella in adults: clinical and epidemiological features, optimization of therapy. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(4):98-102. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-98-102>.
60. Краснова ЛИ, Баранова ИП, Дубиновская ЕВ, Курмаева ДЮ, Попилов МА. Некоторые особенности терапии острых кишечных инфекций у взрослых и детей. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):92-97. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-92-97>. Krasnova LI, Baranova IP, Dubinovskaya EV, Kurmayeva DYu., Popilov MA. Some features of the treatment of acute intestinal infections in adults and children. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(4):92-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-92-97>.
61. Грекова А, Смолянкин Н, Вершинин А, Попилов А. Оценка клинической эффективности энтеросорбента «Полисорб МЛ» при острых кишечных инфекциях у детей. *Врач*. 2007;(9):50-51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9903169>. Grekova A, Smolyankin N, Vershinin A, Popilov A. Evaluation of the clinical efficacy of Polisorb MP intestinal sorbent in acute intestinal infections in children. *Vrach*. 2007;(9):50-51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9903169>.
62. Жаков Я, Вершинин А, Попилов А. Применение энтеросорбента «Полисорб МП» в педиатрии. *Врач*. 2007;(11):30-31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11628596>. Zhakov Ya, Vershinin A, Popilov A. The use of Polisorb MP intestinal sorbent in paediatrics. *Vrach*. 2007;(11):30-31. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11628596>.
63. Белоконова ЛВ, Зайцева ЛЮ, Меньшикова СВ, Попилов МА, Провоторов ВЯ, Хмельская ИГ. Оценка клинической эффективности современных энтеросорбентов при лечении ротавирусных гастроэнтеритов у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(3):64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29452326>. Belokonova LV, Zaytseva LY, Menchikova SV, Popilov MA, Provotorov VY, Khmelevskaya IG. Assessment of clinical efficiency of modern enterosorbents in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(3):64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29452326>.
64. Хлынина ЮО. Ротавирусная инфекция у детей. *Лекарственный вестник*. 2020;2(78):47-52. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42955335>. Khllynina YuO. Rotavirus infection in children. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2020;2(78):47-52. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42955335>.
65. Никонорова МА, Карбышева НВ, Матрос ОИ, Бесхлебова ОВ, Шевцова ЕА, Попилов МА. Кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП) в патогенетической терапии острых кишечных инфекций неустановленной этиологии. *Главный врач Юга России*. 2021;5(80):35-37. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47183547>. Nikonorova MA, Karbysheva NV, Matros OI, Beskhlebova OV, Shevtsova EA, Popilov MA. Polisorb mp in the pathogenetic therapy of acute intestinal infections of unknown etiology. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2021;5(80):35-37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47183547>.
66. Закирова АМ, Файзуллина РА, Мороз ТБ, Шапапова ДТ, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ и др. Многообразие эффектов кремния диоксида коллоидного в лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(1):76-81. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-1-76-81>. Zakirova AM, Faizullina RA, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Rashitova EL et al. Variety of effects of silicon dioxide colloid in the treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(1):76-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-1-76-81>.
67. Попова РВ, Руженцова ТА, Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Гарбузов АА, Мешкова НА. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(3):154-157. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157>. Popova RV, Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhlyayev PV, Garbuzov AA, Meshkova NA. Gastrointestinal Tract Disorders in COVID-19 Infected Children. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii*. 2020;(3):154-157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-154-157>.
68. Тихонова ЕП, Кузьмина ТЮ, Миноранская НС, Калинина ЮС, Черных ВИ. Коррекция гастроинтестинальных проявлений при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пожилых пациентов. *Терапия*. 2021;(3):132-137. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.3.132-137>. Tikhonova EP, Kuzmina TYu, Minoranskaya NS, Kalinina YuS, Chernykh VI. Correction of gastrointestinal manifestation in the new coronavirus infection COVID-19 in the elderly patients. *Therapy*. 2021;(3):132-137. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.3.132-137>.
69. Орлова СН, Дудник ОВ, Колосова МА, Лебедев СЕ, Земсков ДИ, Попилов МА. Эффективность энтеросорбентов в лечении диспептических нарушений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Главный врач Юга России*. 2021;1(76):35-38. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44661776>. Orlova SN, Dudnik OV, Kolosova MA, Lebedev SE, Zemskov DI, Popilov MA. The effectiveness of enterosorbents in treatment of dyspeptic disorders in patients with new coronavirus infection. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2021;1(76):35-38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44661776>.
70. Помогаева АП, Згерская ТВ, Носарева ОЛ. Применение полисорба при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):97-103. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-97-103>. Pomogaeva AP, Zgerskaya TV, Nosareva OL. Application of inorganic non-selective multifunctional enterosorbent «Polisorb MP» in a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) and acute respiratory viral infection (ARVI) in children. *Pediatriya - Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):97-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-97-103>.
71. Романовская АВ, Михайлова ЕВ, Денисюк НЕ, Тяпкина ДА. Эффективность энтеросорбции при лечении COVID-19 у беременных. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(6):54-61. <https://doi.org/10.17816/pmj39654-61>. Romanovskaya AV, Mikhailova EV, Denisuk NE, Tyapkina DA. Efficacy of enterosorption in treatment of COVID-19 in pregnant women. *Perm Medical Journal*. 2022;39(6):54-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj39654-61>.
72. Тихонова ЕП, Савченко АА, Кузьмина ТЮ, Калинина ЮС, Дьяченко НА, Мастерова АА и др. Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):29-37. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37>. Tikhonova EP, Savchenko AA, Kuzmina TYu, Kalinina YuS, Dyachenko NA, Masterova AA et al. The use of enterosorbents in the immunorehabilitation of patients who have had a new coronavirus infection COVID-19. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(4):29-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-29-37>.
73. Новокшонов АА, Мазанкова ЛН, Учайкин ВФ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. *Лечение и профилактика*. 2013;4(8):62-73. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21241033>. Novokshonov AA, Mazankova LN, Uchaykin VF. The clinical recommendations concerning diagnostic and treatment of acute intestinal infections in children depending on type of diarrhea. *Disease Treatment and Prevention*. 2013;4(8):62-73. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21241033>.

74. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА, Новикова ВП и др. Проект клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Детское питание*. 2019;17(6):27–48. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
Belmer SV, Volynets GV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP et al. Draft clinical guidelines of the Russian society of paediatric gastroenterologists, hepatologists and nutritionists on diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(6):27–48. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>.
75. Бельмер СВ, Волынец ГВ, Горелов АВ, Гурова ММ, Звягин АА, Корниенко ЕА и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):100–111. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44234864>.
Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the society of pediatric gastroenterologists, hepatologists and nutritionists. Part 2. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):100–111. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44234864>.
76. Лазебник ЛБ, Сарсенбаева АС, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Голованова ЕВ и др. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):7–67. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67>.
Lazebnik LB, Sarsenbaeva AS, Avalueva EB, Oreshko LS, Sitkin SI, Golovanova EV et al. Clinical guidelines "Chronic diarrhea in adults". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):7–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан
 Написание текста – Д.И. Трухан
 Обзор литературы – Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, В.В. Голошубина, М.А. Попилов
 Перевод на английский язык – Д.И. Трухан
 Анализ материала – Д.И. Трухан
 Редактирование – Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, М.А. Попилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan
 Text development – Dmitry I. Trukhan
 Literature review – Dmitry I. Trukhan, Evgeny N. Degovtsov, Victoria V. Goloshubina, Mikhail A. Popilov
 Translation into English – Dmitry I. Trukhan
 Material analysis – Dmitry I. Trukhan
 Editing – Dmitry I. Trukhan, Evgeny N. Degovtsov
 Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Mikhail A. Popilov

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
Голошубина Виктория Владимировна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; vikulka03@mail.ru
Попилов Михаил Андреевич, генеральный директор, АО «ПолисORB»; 456652, Россия, Челябинская обл., Копейск, ул. Томская, д. 2; info@polisorb.com

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru
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
Victoria V. Goloshubina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; vikulka03@mail.ru
Mikhail A. Popilov, General Director, JSC «Polisorb»; 2, Tomskaaya St., Kopeysk, Chelyabinsk Region, 456652, Russia; info@polisorb.com

Подходы к ведению пациентов хирургического профиля с антибиотик-ассоциированной диареей легкого течения

Д.В. Егоров, <https://orcid.org/0000-0002-3247-0600>, d.egorov@mail.ru

Ю.А. Лазарева, <https://orcid.org/0009-0000-6386-5739>, petrovaju@bk.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 антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) легкой степени тяжести при лечении пациентов хирургического профиля, ее эпидемиология, этиология, особенности клинической картины и подходы к терапии. К легкому течению ААД относится диарея без признаков интоксикации, лейкоцитоза и лихорадки. Расстройство стула у пациентов, находящихся в условиях хирургического стационара и получающих антибиотики, является актуальной медицинской проблемой, поскольку эта патология продлевает время госпитализации, увеличивает экономические издержки, снижает качество жизни и даже может быть причиной летального исхода пациента. По данным разных авторов, ААД развивается у 40% лиц, получающих антибактериальную терапию. Подробно рассмотрен клинический пример ведения пациента с ААД и травмой опорно-двигательного аппарата. Отмена антибиотиков не является методом решения данной проблемы, поскольку тяжесть повреждений пациента требует дальнейшего оперативного лечения и профилактики гнойно-септических осложнений. Ключевым пунктом в лечении ААД легкой степени тяжести будет являться назначение пробиотических препаратов, оказывающих действие на патогенетические звенья ААД. Пробиотики – это микроорганизмы, известные с древнейших времен и целенаправленно применяемые с целью оздоровления и долголетия. Одним из первых пробиотических препаратов, примененных до эры открытия антибиотиков, можно считать мечниковскую простоквашу с уникальными лечебными свойствами. Назначение пробиотической терапии с первого дня приема антибиотиков, до получения результатов лабораторного обследования, позволяет существенно снизить распространенность клинической манифестации как клостридиальной диареи, так и идиопатической ААД.

Ключевые слова: колит, толстая кишка, диарея, пробиотики, синбиотики, лактазная недостаточность

Для цитирования: Егоров ДВ, Лазарева ЮА, Селивёрстов ПВ. Подходы к ведению пациентов хирургического профиля с антибиотик-ассоциированной диареей легкого течения. *Медицинский совет.* 2023;17(18):128–133. <https://doi.org/10.21518/ms2023-385>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the management of surgical patients with antibiotic-associated mild diarrhea

Denis V. Egorov, <https://orcid.org/0000-0002-3247-0600>, d.egorov@mail.ru

Yulia A. Lazareva, <https://orcid.org/0009-0000-6386-5739>, petrovaju@bk.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

The paper highlights the issues of antibiotic-associated diarrhea (AAD) of mild severity in the treatment of surgical patients, its epidemiology, etiology, features of the clinical picture and approaches to therapy. The mild course of AAD includes diarrhea without signs of intoxication, leukocytosis and fever. Stool disorder in patients receiving antibiotics who are in a surgical hospital is an urgent medical problem, since this pathology prolongs the time of hospitalization, increases economic costs, reduces the quality of life and can even be the cause of the patient's death. According to various authors, AAD develops in 40% of people receiving antibacterial therapy. A clinical example of the management of a patient with AAD and injury of the musculoskeletal system is considered in detail. The abolition of antibiotics is not a method of solving this problem, since the severity of the patient's injuries requires further surgical treatment and prevention of purulent-septic complications. The key point in the treatment of mild AAD will be the appointment of probiotic drugs, which have an effect on the pathogenetic links of AAD. Probiotics are microorganisms that have been known since ancient times and are purposefully used for health improvement and longevity. One of the first probiotic drugs used before the era of the discovery of antibiotics can be considered Mechnikov curdled milk with unique medicinal properties. Prescribing probiotic therapy from the first day of taking antibiotics, without waiting for the results of laboratory examination, will significantly reduce the prevalence of clinical manifestations of both clostridial diarrhea and idiopathic AAD.

Keywords: colitis, colon, diarrhea, probiotics, synbiotics, lactase deficiency

For citation: Egorov DV, Lazareva YuA, Seliverstov PV. Approaches to the management of surgical patients with antibiotic-associated mild diarrhea. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):128–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-385>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики как фармакологическая группа появилась в медицинской практике относительно недавно. В этом году исполнится 95 лет со дня открытия Александром Флемингом в 1928 г. пенициллина. Несколько позже, во время Великой Отечественной войны, в 1942 г. отечественными учеными-микробиологами под руководством Зинаиды Виссарионовны Ермольевой был получен первый советский отечественный препарат пенициллина Крустозин и налажено его промышленное производство. После этих событий и по настоящее время практикующие врачи практически всех специальностей используют антибактериальные препараты в повседневной лечебной работе [1].

Однако, как это часто бывает, помимо бесспорной пользы для человечества и высокой эффективности в плане борьбы с патогенными микроорганизмами, антибиотики привнесли в медицинскую практику нежелательные эффекты их применения – нарушение качественного и количественного состава симбиотной микрофлоры человека, последствием чего явилась антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) и ее более грозное осложнение – псевдомембранозный колит [1].

Интересным фактом является первое описание Дж. Финнеем фибринозных дифтеритических мембран на аутопсии в кишечнике, относящееся к 1893 г., что за 35 лет до открытия А. Флеминга послужило основанием для введения в медицинскую практику термина псевдомембранозного колита и его патологоанатомического описания. Фактором развития вышеописанных изменений в кишечнике могли быть тяжелые дисбиотические явления, вероятно, развившиеся на фоне выраженного иммунодефицита, инфекционных процессов и тяжелых соматических заболеваний, в то время не поддававшихся лечению [2].

Успехи во всех областях медицины, в том числе в широком перечне современных хирургических специальностей, а также анестезиологии и реаниматологии, позволили спасать пациентов с тяжелыми травмами, до последнего времени считавшимися несовместимыми с жизнью. Преодоление острого периода травматической болезни, когда жизнь травмированного пациента спасена, приводит нас к следующим этапам оказания медицинской помощи в длительном периоде его восстановления и реабилитации – периоду инфекционных осложнений на фоне предшествующей длительной антибактериальной терапии [3].

ААД является относительно доброкачественным состоянием, возникающим на фоне или в течение 2 мес. после окончания антибиотикотерапии, и одной из основных причин внутрибольничных вспышек диареи и колита. ААД, согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), характеризуется учащением стула (более 3 раз в сутки), сопровождающимся

увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи и крови. По данным различных авторов, ААД развивается у 5–39% лиц, получающих антибактериальную терапию [4].

В отношении возникновения диареи на конкретные антибактериальные препараты в научной литературе приводятся следующие данные: у пациентов, принимавших ампициллин, диарея возникает в 5–10% случаев, на амоксициллин с клавулановой кислотой – в 10–25%, на цефиксим – в 15–20% и на цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин – в 2–5%. Способ введения антибиотика существенного значения не имел [4, 5].

Несмотря на наличие общего этиологического фактора – приема антибактериальных средств, непосредственные причины и механизмы развития ААД могут быть различны. В литературе можно встретить разные варианты классификаций ААД, основанных на этиологии и патогенезе ААД. Наибольшее применение получило деление ААД на инфекционную и неинфекционную (идиопатическую) [6, 7]. Классификация ААД приведена в *таблице* [1–11].

Наиболее тяжелое течение характерно для диареи, причиной развития которой является токсинпродуцирующий штамм *Clostridium difficile* в связи с его резистентностью к большинству антибиотиков и отсутствием конкуренции с нормальной микрофлорой за источники питания. Она является причиной инфекционной ААД в 10–20% случаев [7].

C. difficile – это грамположительная споровая и токсинообразующая бактерия [1], которая была впервые идентифицирована в 1977 г. и с тех пор признана наиболее частой причиной ААД и псевдомембранозного колита во всем мире [3]. Фактором воздействия на желудочно-кишечный тракт человека является продукция токсинов. *C. difficile* продуцирует токсины А (энтеротоксин с молекулярной массой 308 кД) и В (цитотоксин с молекулярной массой 269 кД), а также белок, угнетающий перистальтику кишечника [8]. Точкой приложения патогенетического воздействия токсина А являются клетки эпителия толстой и тонкой кишки, повреждение которых обуславливает развитие диареи. В то же время токсины группы В повреждают мембраны клеток, вызывая их гибель и оказывая системное повреждающее воздействие, в основном нарушая метаболизм и оказывая воздействие на центральную нервную систему [7]. Цитотоксическая активность в отношении колоноцитов человека у токсина В в 10–1000 раз выше, чем у токсина А [5], и вызывает летальный исход. В связи с тем что эпителиальные клетки кишечника не содержат рецепторов к токсину В, он может действовать только после повреждения эпителиальных клеток кишечника токсином А или других агентов. Оба

● **Таблица.** Классификация антибиотик-ассоциированной диареи
 ● **Table.** Classification of antibiotic-associated diarrhoea

Параметр	Идиопатическая	Инфекционная
Код МКБ-10	K52.9	A04.7
Частота встречаемости, %	80	20
Возбудитель	Не удается выявить конкретный возбудитель [8]	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Staphylococcus aureus</i> , энтерококки и <i>Clostridium difficile</i> (10–20%) [1, 9]
Риски возникновения	<ul style="list-style-type: none"> • возраст до 5 и старше 65 лет; • тяжелые соматические заболевания в анамнезе; • хронические заболевания пищеварительной системы; • несоблюдение режима приема антибиотиков • высокие дозы препаратов [4, 5] 	<ul style="list-style-type: none"> • пожилой возраст; • перенесенная ранее ААД; • длительное пребывание в стационаре; • пребывание в палате интенсивной терапии; • пребывание в одной палате с пациентом, страдающим ААД; • иммуносупрессия (прием цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, а также врожденный иммунодефицит); • применение назогастрального зонда; • недавно перенесенное хирургическое вмешательство [4, 5]
Патогенез	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение состава кишечной микробиоты; • стимулирующее действие АБ на моторику кишечника (клавулановая кислота) [1–3, 8]; • стимуляция, выделение мотилина (макролиды) [1, 8]; • воздействие на мотилиновые рецепторы (эритромицин) [2, 3]; • неполное всасывание АБ из просвета кишки (цефиксим) и развитие гиперосмолярной диареи [1–3]; • чрезмерная деконъюгация желчных кислот, поступающих в просвет толстой кишки, и стимулирование секреции хлоридов и воды [1, 8] 	<ul style="list-style-type: none"> • резкое снижение количества нетоксигенных клостридий, размножение <i>C. difficile</i> и переход их в токсинообразующие формы (токсины А и В) [3, 7, 10, 11]
Клиническое течение	<p>ААД протекает легче, чем инфекционная, не имеет осложнений, обычно не несет угрозу жизни [2, 7]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • связь с приемом лекарственного вещества; • диарея продолжается от 1 до 3 суток; • нет проявлений интоксикации, лихорадки; • нет лейкоцитоза, ускорения СОЭ; • нет гематохезий; • нет макроскопических изменений слизистой кишки (при эндоскопическом исследовании) [3, 8] 	<p>Клиническая картина разнообразна: от легкой диареи до осложненного течения со смертельным исходом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • водянистая диарея с кровью; • лейкоцитоз $> 15 \times 10^9/\text{л}$; • гипоальбуминемия $< 30 \text{ г/л}$; • болезненность при пальпации живота; • гипотензия; • лихорадка; • эндоскопическая картина псевдомембранозного колита представлена очаговыми плотно спаянными с подлежащей слизистой оболочкой желто-зелеными или желтоватыми наложениями, между которыми отмечаются участки с гиперемизированной слизистой, при попытках удаления пленок обнажаемая поверхность кровоточит

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ААД – антибиотик-ассоциированная диарея; АБ – антибиотик; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

токсина, действуя синергично, вызывают воспалительную реакцию в слизистой оболочке кишки посредством активации выработки и секреции моноцитами цитокинов с секрецией экссудата, содержащего большое количество белка, нейтрофилов, моноцитов и слущенных энтероцитов. Кроме того, токсин А увеличивает проницаемость энтероцитов для других микроорганизмов (*Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia spp.*), что значительно облегчает микробную транслокацию [12].

В начале XX в., за 22 года до открытия пенициллина, болгарским студентом Стаменом Григоровым в 1905 г. была описана болгарская палочка (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*), являющаяся основой изготовления йогурта – молочнокислого продукта, известного еще скифам, фракийцам и древним булгарам, который, наверное, можно считать первым пробиотиком, использовавшимся людьми с древних времен.

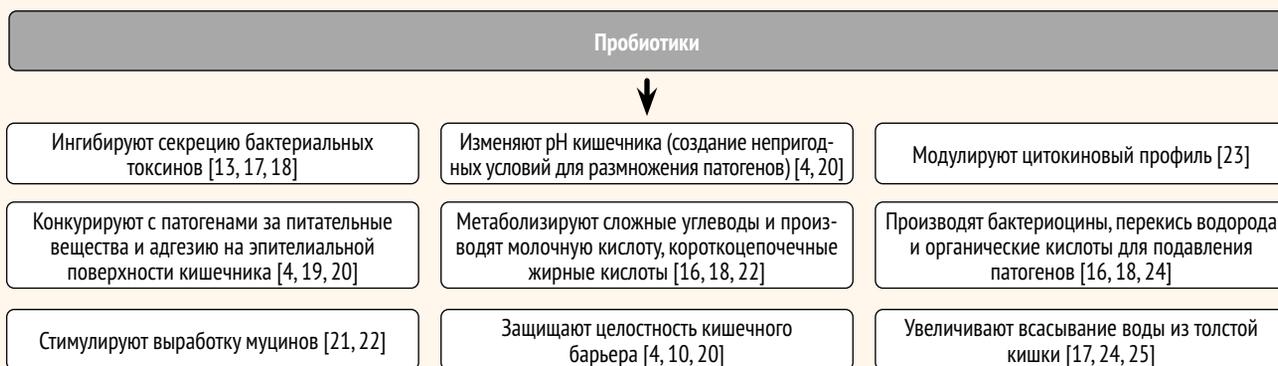
Открытие было замечено и обрело известность благодаря русскому и французскому ученому-микробиологу, лауреату Нобелевской премии Илье Ильичу Мечникову, который лично повторил исследования Григорова

и способствовал его распространению. Исследуя вопросы старения и изучив данные по 36 странам, Мечников установил, что самое большое количество столетников было в Болгарии – 4 на 1000 чел. Он связал это с употреблением в пищу болгарского йогурта, который снижает pH толстой кишки, подавляя рост протеолитических бактерий, производящих токсичные вещества, и таким образом приводит к отсрочке старения. В своих трудах И.И. Мечников широко пропагандировал пользу болгарского йогурта и сам до конца жизни регулярно употреблял кисломолочные продукты на основе болгарской палочки.

Исследователи и клиницисты всего мира продолжают изучать, открывать и использовать широкий спектр современных пробиотических препаратов при разнообразных заболеваниях. В последнее десятилетие в медицинской литературе было опубликовано более 5 тыс. статей на тему использования пробиотических препаратов. Отдельного внимания заслуживает опыт применения пробиотиков для профилактики и лечения ААД [3].

Собственно, сам термин «пробиотик» (лат. pro bio – «для жизни») был предложен в 1965 г. D.M. Lilly

- **Рисунок 1.** Механизмы действия пробиотиков [4, 10, 13, 16–25]
- **Figure 1.** Mechanisms of action of probiotics [4, 10, 13, 16–25]



и R.H. Stilwell в качестве альтернативы термину «антибиотики», означая «против жизни». Современное определение пробиотиков дано ВОЗ в 2002 г: пробиотики – это живые микроорганизмы, преимущественно штаммы нормальной кишечной микрофлоры, которые при использовании в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [13].

Пробиотики, включающие живые бактерии и дрожжи, являются продуктом, который, как было показано в многочисленных исследованиях, применяется для профилактики и лечения многих заболеваний. Виды родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus* являются облигатной составляющей нормальной микрофлоры человека и, как считается, приносят пользу хозяину, улучшая микробный состав кишечника. В качестве пробиотиков могут использоваться микроорганизмы, которые обычно не живут в кишечнике, такие как *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* и другие бактерии, обычно используемые в качестве заквасок в молочнокислых продуктах. Пробиотики были предложены для профилактики и лечения ААД [5, 6, 12, 14–16]. Стоит отметить, что в ходе проведенных исследований пробиотики показали хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов, за исключением легких желудочно-кишечных расстройств [4].

Пробиотические штаммы наиболее эффективно действуют в составе синбиотиков, представляющих собой комбинацию пробиотика с пребиотком [17]. Пробиотики – это микроорганизмы с уникальными характеристиками, которые подавляют опасные кишечные бактерии с помощью нескольких механизмов (рис. 1) [4, 10, 13, 16–25].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 39 лет, находился на стационарном лечении в травматологическом отделении по поводу травмы нижних конечностей и костей таза. Плановая антибактериальная терапия с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений раневой болезни (меропенем 3000 мг/сут и ванкомицин 2000 мг/сут внутривенно капельно) была назначена с 1-го дня поступления в стационар. На 10-й день антибактериальной терапии у пациента появились жалобы на жидкий стул до 4 раз в день

без патологических примесей (слизь, кровь, гной). Форма стула – V и в основном VI типа по Бристольской шкале формы кала (рис. 2). Жалоб на боли в животе, метеоризм, вздутие живота, ложные позывы не предъявлял. В связи с нарушением формы и частоты стула консультирован гастроэнтерологом.

Пациент считает себя больным в течение последних 3 дней. Связывает появление проблем с кишечником (жидкий стул до 4 раз в день) с приемом лекарств. Учитывая основной диагноз, иммобилизацию конечностей, вынужденное положение тела, частые походы в туалет доставляют пациенту неудобство.

Из анамнеза: работает крановщиком, женат, 2 детей. Вредные привычки: курит, злоупотребление алкоголем отрицает. Эпидемиологический и инфекционный анамнез: без особенностей. Наследственный анамнез: без особенностей. Аллергологический анамнез: непереносимости лекарственных средств не отмечает. Хронические заболевания: лактазная недостаточность, подтвержденная генетическим исследованием (C/C-генотип *MCM6*-гена маркера (C(-13910) T)).

- **Рисунок 2.** Бристольская шкала кала [8]
- **Figure 2.** Bristol Stool Form Scale (BSFS) [8]

	Тип I. Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип II. В форме колбаски, комковатый
	Тип III. В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип IV. В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип V. Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип VI. Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип VII. Водянистый, без твердых частиц

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Положение, вынужденное в постели. Температура тела 36,9 °С. Масса тела 60 кг, рост 178 см. Индекс массы тела – 18,9 кг/м², нормального 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 минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, густо обложен белым налетом по всей поверхности. Живот мягкий, симметричный, безболезненный, при глубокой пальпации слепая кишка урчит. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена.

Диагноз – антибиотик-ассоциированная диарея легкой степени тяжести. Сопутствующий – лактазная недостаточность, С/С-генотип.

Пациенту назначено обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, копрограмма, анализ кала на токсины *C. difficile* А и В, посев кала на острые кишечные инфекции (ОКИ).

В результате обследования по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, в остальном – без патологии. В копрограмме минимальные признаки креатореи, единичные лейкоциты и детрит. Результаты иммуноферментного анализа кала на токсины *C. difficile* А и В отрицательные. Посев кала на ОКИ: возбудители не выявлены.

В соответствии с рекомендациями по лечению ААД при легкой степени тяжести диареи отмена антибиотиков является первым этапом ее лечения [3]. Учитывая продолжающиеся оперативные вмешательства и высокий риск развития гнойно-септических осложнений, отмена антибиотиков в нашем случае не представляется возможной. Следующим этапом в лечении ААД является назначение пробиотической терапии. Учитывая наличие у пациента подтвержденной лактазной недостаточности, использование доказавшего свою эффективность пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*,

противопоказано. В связи с указанными обстоятельствами нами был назначен пробиотический препарат на основе *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* по 1 капсуле во время ужина. На 4-е сутки лечения отмечается положительная динамика в виде изменения формы стула до IV типа по Бристольской шкале и частоты стула до 2 раз в день. Рекомендовано продолжение приема пробиотика в прежней дозировке на протяжении всего срока пребывания в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ААД у пациентов хирургического профиля, находящихся в условиях стационарного лечения, является актуальной медицинской проблемой, поскольку, по данным разных авторов, встречается у 40% пациентов, получающих антибиотики. Отмена антибиотиков не является методом решения данной проблемы [3]. Развитие ААД можно предотвратить своевременным назначением пробиотиков, что было доказано в ряде рандомизированных контролируемых испытаний. Опубликованные результаты комплексных метаанализов, показывают что пробиотики значительно снижают риск заболеваемости ААД [3].

Ключевым пунктом в лечении ААД легкой степени тяжести будет являться назначение пробиотических препаратов, оказывающих действие на патогенетические звенья ААД. Особенно это справедливо в отношении пациентов, нуждающихся в антибиотикотерапии и имеющих хотя бы один фактор риска развития ААД (таблица). Этим категориям пациентов необходимо дополнительно назначать пробиотические или пребиотические препараты с первого дня приема антибиотиков, не дожидаясь подтверждения диагноза, что позволит существенно снизить распространенность клинической манифестации как клостридиальной диареи, так и идиопатической ААД [3, 4].



Поступила / Received 23.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 21.08.2023

Список литературы / References

- Шаповалова ММ, Будневский АВ, Кравченко АЯ, Дробышева ЕС, Овсянников ЕС. Патогенез, современные аспекты профилактики и терапии антибиотик-ассоциированной диареи. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(6):424–429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429>. Sharovalova MM, Budnevsky AV, Kravchenko AY, Drobysheva ES, Ovsyannikov ES. Antibiotic-Associated Diarrhea: Pathogenesis, Actual Aspects of Prevention and Treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(6):424–429. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-424-429>.
- Косюра СД, Ильченко ЛЮ, Пожарицкая ЕИ, Мерзликина НН. Антибиотик-ассоциированная диарея. *Лечебное дело*. 2015;(1):131–134. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_131.pdf. Kosyura SD, Ilchenko LY, Pozharitskaya EI, Merzlikina NN. Antibiotic-associated diarrhea. *Lechebnoe Delo*. 2015;(1):131–134. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_131.pdf.
- Шляпников СА, Насер НР, Батыршин ИМ, Бородин МА, Склизов ДС, Остроумова ЮС, Рязанова ЕР. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):138–143. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>. Shlyapnikov SA, Naser NR, Batyrsin IM, Borodina MA, Sklizov DS, Ostroumova YuS, Ryzanova EP. The Antibiotic-associated colitis is a new problem in surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):138–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>.
- Al Sharaby A, Abugouk TM, Ahmed W, Ahmed S, Elshaiikh AO. Do Probiotics Prevent Clostridium difficile-Associated Diarrhea? *Cureus*. 2022;14(8):e27624. <https://doi.org/10.7759/cureus.27624>.
- Крюков ЕВ, Попова ТН, Паринов ОВ, Мешков ВВ. Антибиотикоассоциированные состояния в практике врача-гастроэнтеролога многопрофильного лечебного учреждения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(6):79–84. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00008>. Kryukov EV, Popova TN, Parinov OV, Meshkov VV. Antibiotic-associated states in the clinical practice of a gastroenterologist in a multifunctional medical centre. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(6):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00008>.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>.
- Фоминых ЮА, Пахомова ИГ. Антибиотик-ассоциированные состояния в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. *РМЖ*. 2012;(15):754–757. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Antibiotikassociirovannye_sostoyaniya_v_meditsinskoy_praktike_aktualynosty_problemy_putiresheniya/. Fominykh YuA, Pakhomova IG. Antibiotic-associated conditions in medical practice: relevance of the problem, solutions. *RMJ*. 2012;(15):754–757.

- (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Antibiotikassociirovannye_sostoyaniya_v_meditsinskoy_praktike_aktualnosty_problemy_putiresheniya/.
8. Осипенко МФ, Бикбулатова ЕА. Осложнения антибиотикотерапии и их коррекция. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(6):29–33. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/ce9/ce9f5b49c7f3e3d9d3294e1e810dba62.pdf>.
 9. Osipenko MF, Bikbulatova EA. Complications of antibiotic therapy and their correction. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(6):29–33. (In Russ.) Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/ce9/ce9f5b49c7f3e3d9d3294e1e810dba62.pdf>.
 9. Захаренко СМ. Токсин-продуцирующие *Klebsiella oxytoca* как причина антибиотик-ассоциированного колита. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):497–503. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503>. Zakharenko SM. Toxin-producing *Klebsiella oxytoca* as a cause of antibiotic-associated colitis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):497–503. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-497-503>.
 10. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10(1):11–21. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>.
 11. Успенский ЮП, Барышникова НВ. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит*. 2021;(20):35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>. Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV. Antibiotic-associated diarrhea in hospital: frequency and prophylaxis. *Medical Alphabet*. 2021;(20):35–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-35-37>.
 12. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Место пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):127–131. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015875127-131>. Plotnikova EYu, Zakharova YuV. Place of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):127–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015875127-131>.
 13. Евдокимова АГ, Жуколенко ЛВ, Иванова ТБ, Стрюк РИ. Коррекция микрофлоры кишечника синбиотиком Максилак. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(6):62–69. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/906>. Evdokimova AG, Zhukolenko LV, Ivanova TB, Stryuk RI. Correction of intestinal microflora synbiotic Maxilac. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):62–69. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/906>.
 14. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27–37. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S98280>.
 15. Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and *Clostridium difficile*. *Nutrients*. 2018;10(5):539. <https://doi.org/10.3390/nu10050539>.
 16. Zhu LB, Zhang YC, Huang HH, Lin J. Prospects for clinical applications of butyrate-producing bacteria. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(5):84–92. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i5.84>.
 17. Rodriguez H, Miller JE. Do prophylactic probiotics prevent the incidence of Clostridium difficile colitis infection in hospitalized patients? *J Okla State Med Assoc*. 2019;112(1):18–19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677267/>.
 18. Zavisic G, Petricevic S, Radulovic Z, Begovic J, Golic N, Topisirovic L, Strahinic I. Probiotic features of two oral Lactobacillus isolates. *Braz J Microbiol*. 2012;43(1):418–428. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220120001000050>.
 19. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000;130(Suppl. 2):396S–402S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.2.396S>.
 20. Zhang L, Zeng X, Guo D, Zou Y, Gan H, Huang X. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):562. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03257-3>.
 21. Kopacz K, Phadtare S. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1450. <https://doi.org/10.3390/healthcare10081450>.
 22. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl. 2):S108–121. <https://doi.org/10.1093/cid/civ177>.
 23. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(Suppl. 2):444S–450S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>.
 24. Yun B, Oh S, Griffiths MW. Lactobacillus acidophilus modulates the virulence of Clostridium difficile. *J Dairy Sci*. 2014;97(8):4745–4758. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-7921>.
 25. Zhang W, Zhu B, Xu J, Liu Y, Qiu E, Li Z, Li Z, He Y, Zhou H, Bai Y, Zhi F. Bacteroides fragilis Protects Against Antibiotic-Associated Diarrhea in Rats by Modulating Intestinal Defenses. *Front Immunol*. 2018;9:1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01040>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Егоров
 Написание текста – Ю.А. Лазарева
 Сбор и обработка материала – Ю.А. Лазарева
 Анализ материала – Д.В. Егоров
 Редактирование – П.В. Селивёрстов
 Утверждение окончательного варианта статьи – П.В. Селивёрстов

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis V. Egorov
 Text development – Yulia A. Lazareva
 Collection and processing of material – Yulia A. Lazareva
 Material analysis – Denis V. Egorov
 Editing – Pavel V. Seliverstov
 Approval of the final version of the article – Pavel V. Seliverstov

Информация об авторах:

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
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; retrovaju@bk.ru
Селивёрстов 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:

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
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; retrovaju@bk.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

Синдром раздраженного кишечника: современные представления о патологии и возможности ее коррекции

С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, serebrova@expmed.ru, Д.О. Кургузова², Л.М. Красных¹, Г.Ф. Василенко¹, Е.Ю. Демченкова^{1,2}, Н.Н. Еременко^{1,2}, Е.Н. Карева^{2,3}, 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, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Среди заболеваний, протекающих с нарушениями дефекации в виде запоров или диареи, выделяется группа функциональных расстройств кишечника, определяемых Римскими критериями IV 2016 г., – синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея. Существование нескольких пересмотров Римских критериев обусловлено отсутствием объективных признаков перечисленных расстройств при наличии множества вариантов описания субъективных ощущений пациентами разных стран с необходимостью их терминологической мультилингвальной стандартизации. Как запор, так и диарея могут быть вызваны множеством экзогенных и эндогенных причин и иметь различные патогенетические механизмы, но таковые выявить с помощью современных клинико-лабораторных методов при функциональных расстройствах кишечника не удастся. Тем не менее высокая распространенность названных синдромов, характеризующихся наличием снижающих качество жизни пациентов жалоб, обуславливает необходимость их коррекции. Выбор лекарственных препаратов для лечения нарушений дефекации и абдоминальных болей зачастую ограничивается противоречиями международных клинических рекомендаций и национальных нормативно-правовых актов. Именно поэтому рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению функциональных заболеваний кишечника содержат множество указаний на общетерапевтические и диетические мероприятия, лечение болевого синдрома основано на применении спазмолитиков. Среди слабительных средств, давно и с успехом применяемых при лечении хронических запоров, используется натрия пикосульфат. Данный препарат имеет высокие профили эффективности и безопасности, инструкция по медицинскому применению допускает его использование при синдроме раздраженного кишечника с запорами. Применение натрия пикосульфата при СРК регламентировано множеством клинических рекомендаций. Отмечено, однако, что препарат может быть неэффективен в отношении абдоминальных болей, но, учитывая мультифакторность патогенеза болевого синдрома при СРК, протекающего как с запорами, так и с диареей, а также неопределенность методов его фармакологического контроля, возлагать миссию обезболивания на слабительное средство некорректно.

Ключевые слова: запор, слабительные средства, функциональные расстройства кишечника, Римский консенсус, натрия пикосульфат

Для цитирования: Сереброва СЮ, Кургузова ДО, Красных ЛМ, Василенко ГФ, Демченкова ЕЮ, Еременко НН, Карева ЕН, Прокофьев АБ. Синдром раздраженного кишечника: современные представления о патологии и возможности ее коррекции. *Медицинский совет.* 2023;17(18):134–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-380>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Irritable bowel syndrome: modern ideas about pathology and the possibility of its correction

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, serebrova@expmed.ru, Daria O. Kurguzova², Ludmila M. Krasnykh¹, Galina F. Vasilenko¹, Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, Natalia N. Eremenko^{1,2}, Elena N. Kareva^{2,3}, 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, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Among the defecating disorders with constipation or diarrhea, there is a group of major intestinal disorders defined by the Rome IV Diagnostic Criteria (2016): irritable bowel syndrome, functional constipation, functional diarrhea. The presence of several updates of the Rome criteria is due to the current lack of objective signs of the listed disorders while many options for describing subjective sensation by patients from different countries. It calls for their terminological multilingual standardization. Both constipation and diarrhea can be caused by a variety of exogenous and endogenous factors and have different

pathogenetic mechanisms, but they cannot be identified properly using modern clinical and laboratory methods for functional intestinal disorders. However, the high prevalence of these syndromes, characterized by the presence of complaints that reduce patients' quality of life, necessitates their correction. The drug choice for defecation disorders and abdominal pain is often limited by contradictions from international clinical guidelines and national regulations. Therefore, the Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the treatment of functional intestinal diseases contain many instructions on general therapeutic and dietary measures. The pain syndrome treatment is based on the spasmolytics. Among the laxatives that have long been used in the treatment of chronic constipation, sodium picosulfate has long been successfully used. This drug has high efficacy and safety profiles; the instructions for its medical use allow to prescribe it in patients suffered from irritable bowel syndrome with constipation. The use of sodium picosulfate for IBS is regulated by many clinical recommendations. However, this drug may be ineffective against abdominal pain. It is incorrect to assign the mission of pain relief to a laxative because of multifactorial pathogenesis of IBS pain with constipation or diarrhea and uncertainty of methods for its pharmacological control.

Keywords: constipation, laxatives, functional bowel disorders, Rome consensus, sodium picosulfate

For citation: Serebrova SYu, Kurguzova DO, Krasnykh LM, Vasilenko GF, Demchenkova EYu, Eremenko NN, Kareva EN, Prokofiev AB. Irritable bowel syndrome: modern ideas about pathology and the possibility of its correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):134–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-380>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические диарея либо запор могут сопровождать множество заболеваний как гастроэнтерологического, так и негастроэнтерологического профиля. Данные состояния по-разному определяются пациентами, с лучшей или худшей переносимостью, поэтому определение характерных симптомов и их места в семиотике заболеваний, а также возможности коррекции беспокоят исследователей и работников практического здравоохранения на протяжении многих десятилетий. Так, к 1995 г. было констатировано, что термин «запор» в медицинской документации может означать, что стул слишком маленький по объему, слишком твердый, со слишком трудно изгоняемыми каловыми массами, слишком редкий стул, или у пациента возникает ощущение неполного опорожнения после дефекации. Диарея может означать, что стул слишком большой по объему, слишком рыхлый или опорожнения кишечника слишком частые. При этом нормальность частотно-временных и объемных характеристик дефекации предлагалось оценивать с точки зрения восприятия пациентом собственного благополучия и с применением шаблонов «как у всех» или «не как у всех». Одним из первых исследователей, пытавшихся эти характеристики при запорах унифицировать, был S.P. Weinrich et al., определявший в 1998 г. запор как слишком малое по объему или частоте количество стула в день или в неделю, либо стул слишком твердый, либо имеются затруднения дефекации, отсутствует чувство облегчения после нее. E. Donatelle в 1990 г. описывал хронический запор как более шести недель желудочно-кишечное расстройство с наличием твердого стула, наблюдающееся менее трех раз в неделю, или невозможность дефекации независимо от того, твердый стул или мягкий. При этом диарея определялась как увеличение частоты дефекаций, увеличение количества и объема фекальных масс или увеличение массы стула за сутки ≥ 200 г на протяжении ≥ 3 и более недель [1–5]. При этом разными авторами подчеркивалось наличие

множества патогенетических механизмов развития названных расстройств дефекации.

Так, запоры оценивались как первичные, вторичные и ятрогенные. Первичным назывался запор (констипация), возникающий вследствие воздействия внешних факторов (снижение физической активности, недостаточное уединение или ограниченное время для дефекации, диета с низким содержанием клетчатки), органической патологии (различные заболевания кишечника, сопровождающиеся его моторно-эвакуаторными расстройствами, кишечная непроходимость), различных видов оперативных вмешательств на кишечнике. Вторичные запоры могут вызываться метаболическими расстройствами (гиперкальциемия, гипокалиемия, гипотиреоз, сахарный диабет, болезнь Аддисона, синдром Кушинга, отравление свинцом), хирургической патологией (травмы, сдавление спинного мозга, особенно на уровне T8-L3), неврологическими заболеваниями (рассеянный склероз, церебральный паралич, сосудистые нарушения головного мозга) и т.д. Ятрогенно-индуцированный запор возникает после применения множества фармакологических препаратов: опиоидных анальгетиков, химиотерапевтических средств, противосудорожных, психотропных, антихолинергических, противорвотных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов, алюминий-, железо- и кальций-содержащих лекарственных препаратов. Злоупотребление слабительными средствами также приводит к развитию запоров [1].

Диарея, в свою очередь, подразделяется на осмотическую, секреторную, экссудативную и моторную и также может развиваться под действием множества патогенетических факторов или их комплекса.

Оказалось, однако, что в значительной части клинических случаев хронических запоров или диареи не удается выявить каких-либо визуализируемых или определяемых лабораторно-инструментальными методами диагностики причин для появления таких симптомов. Вследствие их множественности и озабоченности медицинского сообщества проблемой появилась парадигма

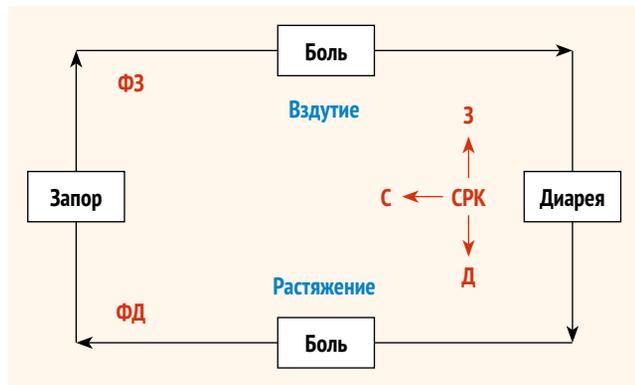
● **Таблица.** Примеры функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта – вариантов патологии взаимодействия по оси «кишечник – головной мозг», связанных с развитием запоров, диареи и абдоминальной боли [6]

● **Table.** Examples of functional disorders of the gastrointestinal tract – variants of the pathology of interaction along the gut-brain axis associated with the development of constipation, diarrhea and abdominal pain [6]

Функциональные расстройства	Запоры как диагностический критерий	Диарея как диагностический критерий	Абдоминальная боль как диагностический критерий
С. Кишечные расстройства			
С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)			
• СРК с преобладанием запора	+		+
• СРК с преобладанием диареи		+	+
• СРК смешанного типа	+	+	+
• Неклассифицируемый СРК	?	?	+
С2. Функциональный запор	+		
С3. Функциональная диарея		+	
С4. Функциональное вздутие / растяжение			
С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром			
С6. Опиоид-индуцированный запор	+		
Д. Централно-опосредованные расстройства, связанные с гастроинтестинальной болью			
D1. Централно-опосредованный абдоминальный болевой синдром			+
D2. Наркотический кишечный синдром (опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия)			+

● **Рисунок 1.** Концептуальная основа для объяснения функциональных заболеваний кишечника, которые протекают с наличием запоров, диареи и абдоминальных болей [8]

● **Figure 1.** A conceptual framework for explaining functional bowel diseases with constipation, diarrhea, and abdominal pain [8]



СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора; СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи; СРК-С – синдром раздраженного кишечника: смешанный вариант; ФЗ – функциональный запор; ФД – функциональная диарея; функциональное вздутие / растяжение. Континуум симптомов при функциональных расстройствах кишечника по В.Е. Lacy et al. 2016 г. с изм. [8]

о функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, которая нуждалась в своих обоснованиях, определениях и клинических рекомендациях по диагностике и лечению. Такая работа проводилась, проводится и актуализируется группой создателей Римских критериев, четвертый пересмотр которых в 2016 г. к настоящему моменту считается действующим [6]. Пятый пересмотр ожидается в 2026 г.¹

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНИКА В СВЕТЕ РИМСКИХ КРИТЕРИЕВ IV

Функциональные расстройства неоднородны и недостаточно изучены. Вероятно, они связаны с генетическими, биохимическими и физиологическими особенностями, которые еще не поддаются полному осмыслению и рутинной диагностике. Способствуют развитию функциональной патологии социально-экономический статус, фенотипическая предрасположенность, психоэмоциональные аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – кишка»), субклиническое (low grade) воспаление, повышенная проницаемость кишечной стенки, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы, пол, возраст, образование, профессиональные риски и т.д. Несмотря на множественность предполагаемых прямых и косвенных причин, практическому здравоохранению необходимы инструменты для помощи пациентам с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, и такие инструменты предоставляются согласительным документом Римских критериев IV [6, 7].

Функциональные расстройства кишечника, сопровождающиеся запором или диареей, не могут быть уложены в рамках одного диагноза даже внутри Римских критериев. Дело в том, что, кроме названных симптомов, клиническая картина может сопровождаться наличием иных жалоб, совокупность которых ранжирует пациентов по разным клиническим группам. Так, у большинства пациентов с функциональными расстройствами, которых беспокоят запоры, наблюдаются боли в животе (с рядом дополнительных условий они являются обязательным симптомом для установления диагноза синдрома раздраженного кишечника – СРК), у других они могут не наблюдаться (табл.). Эти различия определяют лечебную тактику в соответствующих субгруппах больных.

Для лучшего понимания и дифференцирования схожих симптомов при функциональных расстройствах кишечника, классифицируемых Римскими критериями IV, их присутствие и сравнительная интенсивность приводятся в наглядной схеме (рис. 1) [8].

Термин «запор» означает стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника со снижением количества дефекаций менее 3 в неделю, сопровождающееся целым рядом субъективных симптомов [9].

¹ <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-v/>.

Функциональный запор (ФЗ) подтверждается наличием двух и более критериев из нижеперечисленных, если они встречаются на протяжении предшествующих 3 мес. до установления диагноза, с появлением симптомов запора, по крайней мере, за 6 мес. до настоящего обращения к врачу. Данные критерии выглядят следующим образом [8, 10]:

- редкая эвакуация содержимого кишечника (менее трех дефекаций в неделю);
- отхождение при дефекации малого количества кала (<35 г/сут);
- отхождение плотного, сухого кала, фрагментированного по типу «овечьего», травмирующего область заднепроходного отверстия (этот признак должен встречаться чаще, чем в 1/4 актов дефекации);
- отсутствие чувства полного опорожнения кишечника (признак встречается чаще, чем в 1/4 актов дефекации);
- ощущение чувства блокирования содержимого в прямой кишке при потугах (аноректальная обструкция);
- не менее 25% времени акта дефекации сопровождается натуживанием, иногда может возникать необходимость удаления содержимого из прямой кишки при помощи пальца, поддержки пальцами тазового дна (признак встречается чаще, чем в 1/4 актов дефекации);
- редкость самостоятельного стула без использования слабительных препаратов.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ

С другой стороны, хронический запор, не связанный с органической патологией, может быть симптомом другого, описанного Римскими критериями IV, состояния, – синдрома раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием запоров (СРК-З, или IBS-C). Главным диагностическим признаком СРК считается рецидивирующая абдоминальная боль, по крайней мере, 1 день в неделю за последние 3 мес., связанная с двумя или более факторами: 1) с дефекацией; 2) с изменением частоты стула; 3) с изменением формы (внешнего вида) стула. Частота стула при СРК-З – менее 3 раз в неделю, форма стула – тип 1 или 2 по Бристольской шкале при более чем 1/4 актов дефекации (рис. 2). Для установления диагноза «СРК» необходимо, чтобы соответствующие симптомы беспокоили больного на протяжении 3 мес. с их манифестацией не менее чем за 6 мес. до текущего момента. Довольно часто при СРК присутствует метеоризм, но данный симптом не является необходимым для установления диагноза [6]. Следует отметить, что абдоминальные боли могут встречаться и у больных с ФЗ, но они не должны быть преобладающим симптомом [8, 10].

Итак, при СРК выделяются кишечные (триада: боль в животе, расстройства стула и метеоризм) и внекишечные симптомы. Абдоминальная боль, обязательная для установления диагноза, может быть различной интенсивности у разных пациентов – от дискомфорта до нестерпимой, имитирующей клиническую картину синдрома

толстокишечной псевдообструкции (синдром Огилви). Пациент может описывать боль как жгучую, тупую, ноющую, постоянную, приступообразную и т. д. Боль может отмечаться в любом отделе живота, чаще в левой подвздошной, носит непрерывно рецидивирующий характер, причем периоды обострения чаще всего связаны с нарушениями диеты, стрессовыми факторами, переутомлением и т. д. У женщин возможно усиление боли во время менструаций.

Для больных с СРК характерно появление боли сразу после еды. На ее фоне отмечают вздутие живота, метеоризм, усиление перистальтики кишечника, диарею или урежение стула. Боли стихают, как правило, после дефекации и отхождения газов, приема спазмолитиков. Важной отличительной особенностью болевого синдрома при СРК считается отсутствие боли в ночные часы. Болевой синдром при СРК не сопровождается потерей массы тела, лихорадкой, анемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и прочимистораживающими признаками [7].

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ПАРАДОКСЫ КОНЦЕПЦИИ

Возможности медикаментозного контроля симптомов при СРК, в т. ч. с преобладанием запоров, вызывают определенные вопросы. В опубликованных материалах Римского консенсуса V названы многочисленные лекарственные препараты, применение которых, согласно действующим в Российской Федерации нормативно-правовым актам, затруднено по данному показанию. В обновленных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, кроме лекарственной терапии, широко освещены иные лечебные мероприятия, которые необходимо проводить, создавая терапевтический союз между врачом и пациентом,

● **Рисунок 2.** Бристольская шкала кала [8]

● **Figure 2.** Bristol stool scale [8]

	Тип I. Отдельные твердые комки, как орехи
	Тип II. В форме колбаски, комковатый
	Тип III. В форме колбаски, с ребристой поверхностью
	Тип IV. В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий
	Тип V. Мягкие маленькие шарики с ровными краями
	Тип VI. Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
	Тип VII. Водянистый, без твердых частиц

с формированием общего для врача и пациента взгляда на природу симптомов заболевания и диагноз, соглашения в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам), соглашения в отношении границы терапевтических ресурсов [11]. Необходимо соблюдение следующих диетических рекомендаций:

1. Принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы.
2. Не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между ними.
3. Целесообразно рекомендовать пациенту «ведение пищевого дневника» для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания.
4. Пациентам с диарейным и смешанным вариантами СРК возможно назначение аглутеновой диеты.

Рекомендуется пациентам с СРК при недостаточной эффективности диеты назначение альфа-галактозидазы, а также следует рекомендовать умеренные физические нагрузки (ходьба, езда на велосипеде, занятия аэробикой), которые приводят к достоверному уменьшению основных симптомов заболевания [11–13]. В целом следует сказать, что рекомендации по изменению образа жизни нельзя признать высокоэффективными у больных СРК.

Медикаментозное лечение предполагает применение спазмолитиков для купирования болевого синдрома (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 1). Наибольшую эффективность продемонстрировали гиосцина бутилбромид и пинаверия бромид, а также мебеверин, который, наряду с уменьшением боли в животе, приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с различными вариантами СРК и обладает высоким профилем безопасности при длительном применении. Пациентам с СРК с диареей рекомендуется назначение смектита диоктаэдрического (уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств – 2) и рифаксимины (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 1) для купирования диареи, а также противодиарейных препаратов биологического происхождения и пробиотиков [11, 14, 15].

При преобладающих запорах у пациентов с СРК рекомендуются слабительные средства с различным механизмом действия: увеличивающие объем кишечного содержимого (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 2), осмотические (уровень убедительности рекомендаций – С; уровень достоверности доказательств – 5), контактные слабительные (уровень убедительности рекомендаций – А; уровень достоверности доказательств – 2). В случае неэффективности рекомендован прукалоприд (уровень убедительности рекомендаций – С; уровень достоверности доказательств – 5) [11].

Одним из наиболее часто применяемых слабительных средств у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, сопровождающимися развитием запоров, является натрия пикосульфат (Регулакс пикосульфат). Его эффект достигается за счет раздражения активным метаболитом бис-(р-гидроксифенил)-пиридил-2-метаном (БГПМ), образующимся с помощью бактериальных сульфатаз, рецепторов на слизистой оболочке кишечника. В результате воздействия БГПМ на кальциевые каналы гладкомышечных клеток усиливается моторная активность толстой кишки, кроме того, увеличивается количество жидкости в кале [16]. Несомненными преимуществами натрия пикосульфата являются его устойчивость в кислой среде желудка, отсутствие абсорбции и биотрансформации в тонкой кишке, в результате чего препарат-пролекарство может применяться в жидкой лекарственной форме (капли для приема внутрь), с которой вся принятая доза достигает толстого кишечника. БГПМ образуется в толстой кишке через 6–12 ч после перорального приема Регулакса пикосульфата, каплей для приема внутрь, поэтому с точки зрения временной физиологии дефекации и комфорта для больного препарат следует применять на ночь.

Среди показаний к применению Регулакса пикосульфата есть СРК с преобладанием запоров, в чем можно убедиться на официальном сайте экспертной организации ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ, уполномоченной утверждать и представлять Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, а также вносить изменения в них². Среди показаний есть и иные нозологические варианты, вызванные изменениями образа жизни, органические, функциональные и ятрогенные расстройства, сопровождающиеся аналогичной формой нарушения акта дефекации. Применение Регулакса пикосульфата при СРК вызывает дискуссию во врачебном сообществе, поскольку прямое указание на натрия пикосульфат в соответствующих отечественных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России отсутствует. Утверждение «пациентам с СРК с запором рекомендуется назначение контактных слабительных для лечения запоров» проиллюстрировано данными по эффективности бисакодила, но группа контактных слабительных, о которых идет речь в упомянутом утверждении, имеет код АТХ А06АВ, к которому относятся как бисакодил (код АТХ А06АВ02), так и натрия пикосульфат (код АТХ А06АВ08), имеющие один и тот же активный метаболит [11]. Поэтому Регулакс пикосульфат может быть назначен пациентам с СРК с преобладанием запоров на основании инструкции по медицинскому применению этого препарата и рекомендации по назначению лекарственных препаратов соответствующей фармакологической группы в клинических рекомендациях «Диагностика и лечение синдрома раздраженного

² Инструкция по применению лекарственного препарата Регулакс пикосульфат. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=544210d8-eb0a-49ea-b215-2af8ddc12618; Инструкция по применению лекарственного препарата Дюльколак. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ecf142b-daa5-4216-bcd0-c05b0635d6df.

кишечника Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России».

Противопоказания к применению данного лекарственного препарата, стандартные для данной фармакологической группы: следует исключить непереносимость фруктозы. Возрастных ограничений к применению Регулакса пикосульфата в виде капель для приема внутрь нет, что позволяет использовать его у наиболее широкого круга взрослых и педиатрических пациентов.

Эффективность и безопасность натрия пикосульфата как слабительного средства была оценена на основании результатов 4-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах пациентов с функциональным запором (диагноз устанавливался на основании Римских критериев III), проведенного в Германии. Триста шестьдесят семь пациентов были рандомизированы для приема капель натрия пикосульфата или плацебо в соотношении 2:1. Титрование дозы разрешалось на протяжении всего лечения. Пациентам, у которых не наблюдалось дефекации через 72 ч после препарата или плацебо, разрешалось применение «терапии спасения» в виде свечей бисакодила. Первичной конечной точкой было среднее количество полных спонтанных испражнений в неделю. Спонтанное испражнение определялось как акт дефекации, не вызванный применением «терапии спасения», тогда как полное спонтанное испражнение определялось как спонтанное испражнение с ощущением полной эвакуации. Среднее количество полных спонтанных испражнений в неделю увеличилось с $0,9 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,2$ в основной группе

и с $1,1 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$ – в контрольной ($p < 0,0001$). Доля пациентов, у которых увеличилось количество полных спонтанных испражнений на 1 и более, по сравнению с исходным уровнем, на фоне применения натрия пикосульфата составила 65,5%, а на фоне приема плацебо – 32,3% ($p < 0,0001$). Доля пациентов, достигших в среднем по меньшей мере трех полных спонтанных испражнений в неделю, составила 51,1% в группе принимавших натрия пикосульфат и 18,0% – в группе плацебо ($p < 0,0001$). Оценка качества жизни (QoL) с помощью опросника оценки запоров пациентов (PAC)-QoL показала значительное улучшение у больных, получавших натрия пикосульфат, по сравнению с группой плацебо [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом применение натрия пикосульфата при лечении хронических запоров, в частности при СРК, регламентировано клиническими рекомендациями и инструкцией по медицинскому применению. Отмечено, что препарат может быть неэффективен в отношении абдоминальных болей, но, учитывая мультифакторность патогенеза болевого синдрома при СРК, протекающего как с запорами, так и с диареей, а также неопределенность методов его фармакологического контроля, возлагать миссию обезболивания на слабительное средство некорректно.



Поступила / Received 05.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2023
Принята в печать / Accepted 22.09.2023

Список литературы / References

- Wright PS, Thomas SL. Constipation and diarrhea: the neglected symptoms. *Semin Oncol Nurs*. 1995;11(4):289–297. [https://doi.org/10.1016/s0749-2081\(05\)80010-5](https://doi.org/10.1016/s0749-2081(05)80010-5).
- Donatelle EP. Constipation: pathophysiology and treatment. *Am Fam Physician*. 1990;42(5):1335–1342. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2239640>.
- Weinrich SP, Blesch KS, Dickson GW, Nussbaum JS, Watson EJ. Timely detection of colorectal cancer in the elderly. Implications of the aging process. *Cancer Nurs*. 1989;12(3):170–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2743300>.
- McCance KL, Huether SE. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1994. 1704 p. Available at: <https://archive.org/details/pathophysiology00kath/page/n1/mode/2up>.
- Lipsky MS, Adelman M. Chronic diarrhea: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 1993;48(8):1461–1466. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8249777>.
- Drossman DA, Hasler WL. 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>.
- Трухан ДИ, Голошубина ВВ. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):297–305. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201861>.
- Trukhan DI, Goloshubina VV. Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):297–305. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201861>.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Самсонов АА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Хронический запор: проблемы терапии. *Врач*. 2011;4(4):24–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nedhrz>.
- Samsonov AA, Kucheryavii YuA, Andreev DN. Chronic constipation: problems of therapy. *Vrach*. 2011;4(4):24–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nedhrz>.
- Дроздов ВН, Карноух КИ, Сереброва СЮ, Комиссаренко ИА, Стародубцев АК. Возможности применения натрия пикосульфата в фармакотерапии запоров при функциональных расстройствах кишечника. *Медицинский совет*. 2019;3(3):92–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.
- Drozhdov VN, Karnoukh KI, Serebrova SY, Komissarenko IA, Starodubtsev AK. Possibilities of sodium picosulfate application in constipation pharmacotherapy in functional intestinal disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;3(3):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-92-97>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шельгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA 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>.
- Tuck CJ, Taylor KM, Gibson PR, Barrett JS, Muir JG. Increasing Symptoms in Irritable Bowel Symptoms With Ingestion of Galacto-Oligosaccharides Are Mitigated by α -Galactosidase Treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):124–134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.245>.
- Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol*. 2015;21(2):600–608. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i2.600>.

14. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(Suppl 1):S2–S27. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187>.
15. 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>.
16. Farack UM, Gruber E, Loeschke K. The influence of bisacodyl and deacetyl-bisacodyl on mucus secretion, mucus synthesis and electrolyte movements in the rat colon in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1985;117(2):215–222. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90606-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90606-5).
17. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):897–903. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.41>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова

Написание текста – С.Ю. Сереброва, Е.Н. Карева

Сбор и обработка материала – С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова, А.Б. Прокофьев

Обзор литературы – С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова, Н.Н. Еременко

Перевод на английский язык – Д.О. Кургузова

Анализ материала – С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко, Е.Ю. Демченкова, Н.Н. Еременко, Е.Н. Карева, А.Б.

Прокофьев

Редактирование – С.Ю. Сереброва, Г.Ф. Василенко, Е.Н. Карева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, Л.М. Красных, Е.Н. Карева

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova

Text development – Svetlana Yu. Serebrova, Elena N. Kareva

Collection and processing of material – Svetlana Yu. Serebrova, Daria O. Kurguzova, Alexey B. Prokofiev, Ludmila M. Krasnykh

Literature review – Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova, Natalia N. Eremenko

Translation into English – Daria O. Kurguzova

Material analysis – Svetlana Yu. Serebrova, Daria O. Kurguzova, Ludmila M. Krasnykh,

Galina F. Vasilenko, Elena Yu. Demchenkova, Natalia N. Eremenko, Elena N. Kareva, Alexey B. Prokofiev

Editing – Svetlana Yu. Serebrova, Galina F. Vasilenko, Elena N. Kareva

Approval of the final version of the article – Svetlana Yu. Serebrova, Ludmila M. Krasnykh, Elena N. Kareva

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>; serebrova@expmed.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

Красных Людмила Михайловна, к.б.н., главный аналитик 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.б.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>; vasilenko@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; <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 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; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.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, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., профессор, 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.), Chief Scientific Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of 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>; serebrova@expmed.ru

Daria O. Kurguzova, Assistant Professor of 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

Ludmila M. Krasnykh, Cand. Sci. (Biol.), 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/0000-0003-3650-6014>; krasnykh@expmed.ru

Galina F. Vasilenko, Cand. Sci. (Biol.), 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>; vasilenko@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 Professor of 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.), 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; <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>; eremenko@expmed.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of Department of 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

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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 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

Микроскопический колит неполного коллагенового типа в сочетании с лактазной недостаточностью

Е.А. Волчкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2530-3553>, volchkovakaty@mail.ru

К.С. Легкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1836-8623>, ignatovakris71@mail.ru

М.Д. Ардатская¹, <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>, ma@uni-med.ru

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

² Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Количество пациентов, обращающихся с жалобами на расстройство пищеварения, с каждым годом увеличивается. Значительный вклад в это внесла пандемия COVID-19, которая длится уже почти три года. Препараты, используемые для лечения инфекции и ее осложнений, оказывают негативное действие на желудочно-кишечный тракт, не говоря уже о самом повреждающем действии вируса. На фоне возрастающего количества пациентов с расстройством пищеварения, как следствие перенесенного COVID-19, важно не забывать и о других, не лежащих на поверхности заболеваниях, не всегда имеющих типичные проявления. Относительно молодых заболеванием, но все чаще встречающимся среди пациентов, обратившихся по поводу диареи, является микроскопический колит (МК). В данной статье представлен клинический случай микроскопического колита неполного коллагенового типа в сочетании с лактазной недостаточностью. МК – это хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений. На основании гистологического результата выделяют две основные формы: коллагеновый и лимфоцитарный колит. По последним данным, представленным в европейских рекомендациях, общая распространенность МК составляет 119,4 случая на 100 тыс. человек, а заболеваемость – 11,4 случая на 100 тыс. населения в год. Прогрессирующий рост заболеваемости и даже превалирование МК над пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в некоторых странах в группе старше 60 лет привело к увеличению клинического интереса к данной проблеме, усовершенствованию диагностических методик и пересмотру клинических рекомендаций в феврале 2021 г. Учитывая увеличение заболеваемости МК, непростой диагностический поиск при постановке данного диагноза, возрастную вариацию, описание клинических случаев, отличающихся от усредненных портретов «типичного больного» с микроскопическим колитом, представляет клинический интерес.

Ключевые слова: лимфоцитарный тип, клинический случай, будесонид, лактаза, COVID-19

Для цитирования: Волчкова ЕА, Легкова КС, Ардатская МД. Микроскопический колит неполного коллагенового типа в сочетании с лактазной недостаточностью. *Медицинский совет.* 2023;17(18):142–150. <https://doi.org/10.21518/ms2023-387>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microscopic colitis of incomplete collagen type in combination with lactase deficiency

Ekaterina A. Volchkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2530-3553>, volchkovakaty@mail.ru

Kristina S. Legkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1836-8623>, ignatovakris71@mail.ru

Maria D. Ardatskaya¹, <https://orcid.org/0000-0001-8150-307X>, ma@uni-med.ru

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

Abstract

The number of patients complaining of indigestion is increasing every year. Made a significant contribution to this the COVID-19 pandemic, which has been going on for almost 3 years, led to this, the drugs used to treat the infection and its complications have a negative effect on the gastrointestinal tract, not to mention the most damaging effect of the virus. Against the backdrop of an increasing number of patients with indigestion as a result of COVID-19, it is important not to forget about other diseases that do not lie on the surface and do not always have typical manifestations. A relatively young disease, but increasingly common among patients with diarrhea, is microscopic colitis (MC). This article presents a clinical case of microscopic colitis of incomplete collagen type in combination with lactase deficiency. MC is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology, characterized by chronic watery diarrhea, the absence of macroscopic signs of colon damage in the presence of specific pathomorphological changes. Based on the histological result, two main forms are distinguished:

collagenous and lymphocytic colitis. According to the latest data presented in the European guidelines, the overall prevalence of MC is 119.4 cases per 100 thousand people, and the incidence is 11.4 cases per 100 thousand population per year. The progressive increase in the incidence, and even the prevalence of MC over patients with inflammatory bowel disease (IBD) in some countries in the group over 60 years of age, has led to an increase in clinical interest in this problem, improvement of diagnostic methods and revision of clinical guidelines in February 2021. Given the increase in the incidence of MC, the difficult diagnostic search for this diagnosis, age variation, and the description of clinical cases that differ from the average portraits of a “typical patient” with microscopic colitis are of clinical interest.

Keywords: lymphocytic type, clinical case, budesonide, lactase, COVID-19

For citation: Volchkova EA, Legkova KS, Ardatskaya MD. Microscopic colitis of incomplete collagen type in combination with lactase deficiency. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):142–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-387>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Относительно молодым заболеванием, но все чаще встречающимся среди пациентов, обратившихся по поводу диареи, является микроскопический колит (МК). Этот термин появился в 70-х годах прошлого столетия [1], а первые клинические рекомендации по этому заболеванию были опубликованы в 2012 г. [2]. Прогрессирующий рост заболеваемости и даже превалирование МК над пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в некоторых странах в группе старше 60 лет [3] привело к увеличению клинического интереса к данной проблеме, усовершенствованию диагностических методик и пересмотру клинических рекомендаций в феврале 2021 г.

В последних европейских рекомендациях UEG/EMCG 2021 г. дается следующее определение: МК – это хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений.

На основании результата гистологического исследования выделяют две основные формы: коллагеновый и лимфоцитарный колит. По последним данным, представленным в европейских рекомендациях, общая распространенность МК составляет 119,4 случая на 100 тыс. человек, а заболеваемость – 11,4 случая на 100 тыс. населения в год [4].

Считается, что МК встречается у пациентов старше 60 лет, однако примерно в 25% случаев болезнь диагностируется у лиц до 45 лет, описаны лишь единичные случаи в детском возрасте. Женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины [3, 5].

Независимым фактором риска развития МК является курение, также рассматривается ассоциация с лекарственными препаратами и инфекционными заболеваниями. До 25% пациентов, страдающих МК, имеют сопутствующее аутоиммунное заболевание (целиакия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, синдром Рейно, псориаз, тиреоидит).

Типичной жалобой, позволяющей заподозрить диагноз, является длительно сохраняющаяся водянистая диарея без примеси крови, не сопровождающаяся подъемом

температуры и не имеющая прямой связи с приемом пищи. Реже встречается болевой синдром, недержание кала, ночная диарея, снижение веса, депрессия.

Дифференциальную диагностику проводят с инфекционными колитами, ВЗК, синдромом раздраженного кишечника (СРК), глютеновой энтеропатией. Единственным методом подтверждения или опровержения диагноза «МК» является проведение тотальной колоноскопии с биопсией из восходящего и нисходящего отделов ободочной кишки. Такой забор биопсии в 100% случаев позволяет подтвердить диагноз или его исключить [4]. Надо заметить, что микроскопический колит – чисто гистологический диагноз, пациенты не имеют макроскопических изменений в кишке. В этом и заключается парадокс, что если врач не нацелен на диагностику МК, то отсутствие макроскопических изменений не натолкнет его на взятие биопсии. Поэтому нередко до постановки диагноза проходит несколько лет.

По гистологическому признаку выделяют коллагеновый (КК) и лимфоцитарный (ЛК) типы МК. Критерием КК является утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки, а для ЛК характерно повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки и отсутствием выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки (<10 мкм).

Также в последних европейских рекомендациях выделен неполный вариант МК. К этому варианту относят пациентов с типичной клинической картиной, но имеющих «неполную» гистологическую картину: неполный КК характеризуется утолщением субэпителиальной коллагеновой выстилки (>5 мкм, но < 10 мкм), а для неполного ЛК характерно повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов (>10 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов, но <20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов) и отсутствие выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки [4, 6].

Диагностика усложняется при наличии перекреста различных заболеваний. Наличие установленного

диагноза не исключает развитие МК на фоне другого заболевания. Наиболее часто микроскопический колит протекает в сочетании с целиакией [7], выявляется при аутоиммунных заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите, при котором риск развития МК увеличивается также за счет базисной терапии, относящейся к факторам риска [4]. В таких случаях решающими являются данные гистологии и их правильная интерпретация.

Целью лечения является клиническая и гистологическая ремиссия. Для этого применяются препараты различных групп: топические стероиды, иммунодепрессанты, при неэффективности – генно-инженерная биологическая терапия.

В данной статье представлен клинический случай пациента с неполным коллагеновым типом МК в сочетании с лактазной недостаточностью.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Молодой человек 19 лет в марте 2022 г. обратился на амбулаторный прием с жалобами на вздутие, бурление, периодические боли в верхних отделах живота, в околопупочной области, не связанные с дефекацией, стул до 5 раз в сутки (характер стула от кашицеобразного до водянистого) без патологических примесей.

Из анамнеза заболевания: считал себя больным с августа 2021 г., когда после приема пищи через несколько часов появились боли в животе, жидкий стул. Температура не повышалась, к врачу не обращался.

Обратился за медицинской помощью в ноябре 2021 г. (в частную клинику) в связи с тем, что вышеописанные жалобы сохранялись. До момента обращения соблюдал диету с ограничением жирного, жареного, старался питаться 4–5 раз в день, за этот период потерял 5 кг веса. Был начат диагностический поиск: исключалась инфекционная природа диареи, целиакия, ВЗК, СРК и синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Пациенту были проведены лабораторные исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия, МРТ органов брюшной полости с контрастированием (табл. 1).

Обращало на себя внимание повышение антител к тканевой трансглутаминазе IgA при первичном анализе и выявление гаплотипа, характерного для риска целиакии. Было проведено гистологическое исследование биоптата 12-перстной кишки, морфологических признаков целиакии не получено. При повторных исследованиях антитела в пределах референтных значений. На фоне безглютеновой диеты симптомы сохранялись. По совокупности результатов обследования диагноз «целиакия» не был подтвержден.

Также были исключены воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) на основании отсутствия характерной клинической симптоматики, эндоскопических изменений, характерных для заболеваний данной группы, нормальных показателей ASCA и ANCA, отсутствия повышения фекального кальпротектина.

В качестве основного диагноза на этом этапе рассматривался синдром раздраженного кишечника с диареей, что, на наш взгляд, не соответствовало основным критериям СРК согласно рекомендациям Римского консенсуса IV [8].

Проводилась терапия препаратами следующих групп в различных комбинациях (табл. 2): миотропные спазмолитики, пробиотики, невсасывающиеся кишечные антибиотики, ферментные препараты, гастропротекторы, ингибиторы протонной помпы, антациды, противодиарейные препараты с адсорбирующим действием. Отмечалось некоторое улучшение в виде уменьшения вздутия, снижения интенсивности болевого синдрома, прекратилась потеря веса, однако кратность стула оставалась прежней.

Уже с проведенными исследованиями, на фоне рекомендованной терапии пациент обратился на амбулаторный прием в ГБУЗ ГКБ №51 в марте 2022 г.

При детальном опросе выяснилось, что бурление, вздутие, эпизоды диареи эпизодически появлялись и ранее (в течение 4 последних лет до августа 2021 г.), частоту рецидивирования симптомов уточнить не может, связывал их с питанием. Последние 2 года частота эпизодов увеличилась. Отмечал ухудшение клинической симптоматики после употребления сыра, а также развитие диареи после приема белкового питания, которое запивал молоком (во время занятий в спортзале). Прием белкового питания прекратил, молоко в рационе практически отсутствует.

В связи с тем что качество жизни данные симптомы не снижали, к врачу не обращался.

В течение всей жизни – астеник, рост 180 см, вес 54 кг. С августа вес снизился до 48,3 кг (на момент первичного обращения). Последние 2 мес. вес оставался стабильным.

В дополнение к анамнезу жизни: рос и развивался нормально. Период грудного вскармливания уточнить не представлялось возможным (со слов, грудным молоком не кормили), в детстве проблем с пищеварением не отмечал. Наследственность не отягощена. Хронические заболевания, аллергические реакции, злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности – отрицает. Курит в течение трех лет электронные сигареты.

В феврале 2021 г. перенес коронавирусную инфекцию, за медицинской помощью не обращался, документального подтверждения нет, специфическую терапию не получал. Не вакцинирован.

Состояние удовлетворительное. При физикальном осмотре: по органам и системам без отклонений. ИМТ 15, дефицит массы тела.

Пациенту было назначено дообследование, включающее развернутый биохимический анализ крови, бактериологическое исследование кала на кишечную группу, тестирование на *Helicobacter pylori*, генетическое исследование для диагностики лактазной недостаточности (учитывая анамнестические данные), повторное эндоскопическое исследование. Учитывая, что обследование проходило амбулаторно, и пациент самостоятельно

записывался на те или иные исследования, период обследования длился чуть больше месяца (табл. 1).

В этот период пациент получал симптоматическую терапию согласно рекомендациям Римского консенсуса IV по ведению пациентов с СРК и СРК-подобных расстройств с преобладанием диареи (табл. 2).

При дообследовании у пациента выявлен генотип СС полиморфного гена *T-13910C*, ассоциированный со снижением или полным отсутствием способности усваивать лактозу. Дифференциальная диагностика проводилась между лактазной недостаточностью, усугубившейся на фоне перенесенной пищевой инфекции, осложнившейся СИБР, микроскопическим колитом (до получения

повторной биопсии). Учитывая анамнестические данные (вздутие, эпизоды жидкого стула в течение всей жизни, связь с продуктами, содержащими лактозу), данные генетического анализа, отсутствие повышения уровня кальпротектина, изменений в анализах крови, наличие крахмала и клетчатки в кале, в качестве основного диагноза рассматривалась лактазная недостаточность.

С этого момента пациенту была назначена безлактозная диета, однако значимого улучшения не последовало. Пациенту было повторно выполнено эндоскопическое обследование. По результатам колоноскопии патологии в толстой кишке не выявлено, терминальный отдел подвздошной кишки технически не удалось

● **Таблица 1.** Результаты обследования

● **Table 1.** Diagnostic findings

Лабораторные исследования	Инструментальные исследования (заключения)
Период с ноября 2021 по март 2022 г. до обращения в ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ	
<ul style="list-style-type: none"> • От 25.11.21 – кал на дисбиоз: <i>E. coli</i> типичные 6 Ig КОЕ/1 г (норма 7–8), другая микрофлора 6 Ig КОЕ/1 г (норма 0) <i>Hafnia alvei</i>. Остальные показатели в пределах референтных значений. • От 11.12.21 – <i>общеклинический анализ кала</i>: крахмал и клетчатка – немного (в норме не обнаружен), аутоиммунная диагностика: кальпротектин в кале менее 30 мкг/г (положительный результат > 50 мкг/г). Остальные показатели в пределах референтных значений. • От 27.12.21 – <i>Биохимический анализ крови (выборочные показатели)</i>: альфа-амилаза, липаза, СРБ – в пределах референтных значений, другие биохимические показатели не оценивались • От 27.12.21 – <i>Общеклинический анализ крови</i>: без отклонений • От 27.12.21 – <i>Аутоиммунная диагностика</i>: Сахаромицеты. Антитела (ASCA) IgA 1,6 и IgG 7,8 Ед/мл (отрицательные < 10, положительные > 10) Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) 0,19 Ед/мл (референтные значения 0–1) Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA 17,96 МЕ/мл IgG 0,89 МЕ/мл (референтные значения отрицательные < 10, положительные > 10) • От 29.12.21 – <i>общеклинический анализ кала</i>: яйца гельминтов не обнаружены, простейшие не обнаружены • От 28.01.22 – <i>аутоиммунная диагностика</i>: Ат к глиадину IgG 4,1 МЕ/мл (референтные значения 0–12) Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA 3,8 RU/ml (референтные значения 0–20) Ат к эндомизию IgA и IgG < 5 у.е. (референтные значения < 5) • От 28.01.22 – <i>генетическое исследование</i>: типирование HLA-DQ2/DQ8 выявлен гаплотип риска целиакии HLA-DQ8, включающий аллельные гены DQA1*03:01/03:02 DQB1*03:02 • От 03.02.22 – Серология: Хеликобактер пилори IgG 0,9 Ед/мл (референтные значения < 0,9 – не обнаружены, 0,9–1,1 – результат сомнительный, >1,1 – положительный). 	<ul style="list-style-type: none"> • От 23.11.21 <i>УЗИ ОБП</i> – эхо-признаки мезаденита (лоцируются множественные увеличенные лимфоузлы у корня брыжейки до 18 x 5 мм и в правой подвздошной области до 17 x 6 мм обычной формы и строения). Свободной жидкости в малом тазу нет, полоска жидкости до 10 мм в виде выпота. • От 27.12.21 – <i>MPT органов брюшной полости с в/в контрастным усилением</i>: незначительная гепатоспленомегалия, увеличенных лимфоузлов не выявлено, свободная жидкость не определяется. • От 30.12.21 – <i>видеоколоноскопия</i>: патологических изменений слизистой толстой кишки не выявлено. Гистоверификация с целью исключения микроскопического колита. Терминальный илеит? (эндоскоп свободно проведен в терминальный отдел подвздошной кишки на 15 см, просвет не нарушен, слизистая розовая, отчетная, местами бугристая, с увеличенными до 3–4 мм фолликулами сливного характера), гистоверификация. • <i>Протокол исследования биопсийного материала от 6.01.22</i>: 1. Гиперплазия фолликулов подвздошной кишки без признаков воспалительной болезни. 2. Фрагменты слизистой толстой кишки без признаков структурных и воспалительных изменений. • От 27.01.22 – <i>эзофагогастродуоденоскопия</i>: Эндоскопические признаки недостаточности кардии, поверхностного гастрита с геморрагическими эрозиями в теле желудка, эндоскопические признаки бульбита, дуоденита. • <i>Протокол исследования биопсийного материала от 31.01.22</i>: морфологическая картина хронического умеренно выраженного дуоденита. Достоверных признаков целиакии не получено.
Период с марта по июль 2022 г. до плановой госпитализации	
<ul style="list-style-type: none"> • 14.03.22 – <i>биохимический анализ крови</i> (стандартный, включая СРБ, альбумин) – без изменений. • От 14.03.22 – <i>серология</i>: Шигелл Флекснера 1–5 (п/кол) – отр., иерсиниоз IgG 0,3 (<0,8 антитела не обнаружены). Сальмонеллез (гр. А, В, С, Д, Е, сумм., п/кол) – отрицательный. • От 23.03.22 – <i>аутоиммунная диагностика</i>: Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA 4,6 МЕ/мл; IgG 0,2 МЕ/мл (отрицательные < 10, положительные > 10). • От 13.04.22 – <i>урезный дыхательный тест</i>: 0,67 DOB % (отрицательный) (референтные значения < 0,3 отрицательный). • От 13.04.22 – <i>генетическое исследование</i>: Лактаза LCT: T-13910C (C/T-13910) значение C/C (выявлен полиморфизм, предрасполагающий к непереносимости лактозы в гомозиготной форме). • От 18.04.22 – <i>общеклинический анализ мочи</i>: без изменений • От 19.04.22 – <i>содержание углеводов в кале</i> – 0% (референтные значения 0) • От 27.04.22 – <i>анализ кала на дисбиоз</i>: снижение бифидобактерий 5 Ig КОЕ/1 г (референтные значения 9–10) и лактобактерий до 5 Ig КОЕ/1г (референтные значения 7–8), <i>E. coli</i> типичные 5 Ig КОЕ/1 г (норма 7–8), остальные показатели в пределах референтных значений. 	<ul style="list-style-type: none"> • От 14.04.22 – <i>эзофагогастродуоденоскопия</i>: недостаточность кардии, поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, поверхностный бульбит. • От 14.04.22 – <i>видеоколоноскопия</i>: на момент осмотра патологии не выявлено. Взята биопсия. • От 14.04.22 – <i>протокол исследования биопсийного материала</i>: в препарате фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с явлениями слабовыраженной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации с примесью немногочисленных нейтрофилов, очаговыми микрокровоизлияниями в поверхностных отделах и лимфоидными агрегатами, очаговый фиброз собственной пластинки; при дополнительной окраски по Ван-Гизону и Мас-сону выявлено утолщение подэпителиального коллагена 8 мкм. Заключение: морфологическая картина может соответствовать микроскопическому колиту, неполный коллагеновый (толщина подэпителиального коллагена 8 мкм). • От 26.05.22 – <i>УЗИ органов брюшной полости</i>: патологии не выявлено.

● **Таблица 2.** Медикаментозная терапия
 ● **Table 2.** Pharmaceutical therapy

Дата назначения	Схема лечения
Период с октября 2021 по февраль 2022 г. до обращения в ГБУЗ ГКБ №51 ДЗМ	
21.11.21	Тримебутин форте (Тримедат форте) 300 мг 2 раза в течение месяца, Омепразол (Омез) 20 мг х 1 раз 14 дней, мультипробиотик (Бак-сет) 1 кап. 2 раза 14 дней.
6.12.21	Рифаксимин (Альфа-нормикс) 400 мг х 2 раза 7 дней, масляная кислота + инулин (Закофальк) 1 таб. 3 раза в течение месяца, Панкреатин (Креон) 10 тыс. 3 раза в течение 14 дней, далее по потребности.
16.01.22	Тримебутин (Тримедат) 200 мг х 3 раза 14 дней, Панкреатин (Креон) 10 тыс. х 3 раза 14 дней, Ребапимид (Ребагит) 100 мг х 3 раза в месяц, смектит диоктаэдрический (Смекта) 1 пак. х 2–3 раза в день в качестве смп., безглютеновая диета.
6.02.22	Ребапимид (Ребагит) 100 мг х 3 раза в течение месяца, спазмолитик с противовоспалительным и анксиолитическим действием (Колофорт) 2 таб. х 2 раза 14 дней, натрия алгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат (Гевискон) 1 пак. 3 раза в течение 14 дней.
16.02.22	Ребапимид (Ребагит) 100 мг х 3 раза в течение месяца, спазмолитик с противовоспалительным и анксиолитическим действием (Колофорт) 2 таб. х 2 раза 14 дней, смектит диоктаэдрический (Смекта) 1 пак. по требованию.
Период с марта по июль 2022 г. до плановой госпитализации	
12.03.22	Тримебутин (Тримедат) 200 мг х 3 раза в день минут за 20–30 до еды, Панкреатин (Микразим) 25 тыс. ед. х 3 раза во время еды в течение месяца, <i>Saccharomyces boulardii</i> (Энтерол) 1 кап. х 3 раза в течение 10 дней, после окончания энтерола курс Рифаксимин (Альфа-нормикс) 400 мг х 2 раза 7 дней.
14.04.22	Тримебутин (Тримедат) 200 мг х 3 раза, Ребапимид (Ребагит) 100 мг х 3 раза в течение месяца, Подорожник овальный (Мукофальк) 1 пак. в день в течение месяца, Лоперамида гидрохлорид (Лоперамид) симптоматически, безлактозная диета, частое дробное питание небольшими порциями 4–6 раз в день.
27.04.22	Продолжить Ребапимид (Ребагит) 100 мг х 3 раза в течение 14 дней, Тримебутин (Ребагит) 200 мг х 3 раза в течение 14 дней, пустырьник форте, синбиотик (Максилак) 1 кап. х 1 раз 14 дней, Будесонид (Буденофальк) гранулы 9 мг х 1 раз утром в течение 8 нед. (начало с 1.05.22).
10.05.22	Добавлен фермент лактаза (Лактазар) 2 раза в день по 1400 мг (2 таб.).
26.05.22	Будесонид (Буденофальк) продолжить до 6 нед. 9 мг утром, с 6-й нед. 9 мг через день в течение 14 дней, после 8-й нед. отмена, фермент лактаза (Лактазар) 2 приема и по требованию, Панкреатин (Микразим) 25 тыс. ед. х 3 раза во время еды, Висмута субцитрат (Де-нол) по 2 таб. х 2 раза в день в течение месяца.
июль 2022	До госпитализации в течение 4 нед. после окончания курса Будесонида (Буденофальк) принимал фермент лактазы (Лактазар) по требованию, Лоперамида гидрохлорид (Лоперамид) по требованию.

осмотреть. Была взята биопсия из правых и левых отделов ободочной кишки с целью исключения микроскопического колита. Далее были получены результаты гистологического исследования – морфологическая картина микроскопического колита, неполный коллагеновый тип (толщина подэпителиального коллагена 8 мкм, при норме от 2 до 5 мкм).

Учитывая все данные проведенных обследований и анализов, в качестве основного диагноза рассматривался микроскопический колит, неполный коллагеновый тип.

Носительство генотипа СС полиморфного гена LCT: T-13910, характерного для пациентов, не способных к усвоению лактозы, было неоспоримо. Необходимо отметить, что фенотипическое проявление болезни характеризовалось слабой выраженностью клинико-лабораторной симптоматики (анализ на содержание углеводов в кале отрицательный, отсутствие существенных изменений в клинической картине после начала безлактозной диеты).

С целью исключения присоединения бактериального компонента, перед началом терапии будесонидом был проведен контрольный анализ кала на дисбиоз (табл. 1).

С 01.05.22 начат прием будесонида в гранулах в дозировке 9 мг в сутки. На фоне терапии стул стал 1–2 раза в день, боли купировались, однако усилилось бурление

и вздутие. Данное состояние было расценено как побочное действие от приема будесонида в связи с наличием у пациента лактазной недостаточности. С 10.05.22 к приему будесонида был добавлен фермент лактаза. В течение недели стул нормализовался, бурление и вздутие купированы.

Пациенту был проведен 8-недельный курс терапии будесонидом с положительным эффектом.

После отмены будесонида возобновились эпизоды диареи, пациенту была запланирована госпитализация с целью стационарного дообследования.

В течение месяца пациент получал симптоматическую терапию ферментными и противодиарейными препаратами.

В конце июля пациент был планово госпитализирован в «МКНЦ им. А.С. Логинова», где было выполнено полное обследование (табл. 3). По результатам дообследования был подтвержден основной диагноз: «микроскопический колит, неполный коллагеновый тип, неполная ремиссия» и конкурирующий диагноз: «гиполактазия средней степени тяжести».

Пациенту было рекомендовано продолжить лечение будесонидом 9 мг в течение 8 нед., далее 6 мг 4 нед., 3 мг 4 нед., по требованию полиферментные препараты, препараты лактазы, противодиарейные средства.

● **Таблица 3.** Результаты обследования при плановой госпитализации
 ● **Table 3.** Diagnostic findings during scheduled hospitalization

Лабораторные исследования	Инструментальные исследования (заключения)	Результаты патогистологических исследований (заключения)
Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования в МКНЦ им. А.С. Логинова с 22.07.22 по 04.08.2022 г.		
<ul style="list-style-type: none"> • От 25.07.2022 – биохимический анализ крови (выборочные показатели): Общий белок, Альбумин, С-реактивный белок, Альфа-амилаза, Гамма-глутамилтрансфераза, Щелочная фосфатаза, Калий, Железо, Креатинин, Мочевина – в пределах референтных значений. • От 25.07.2022 – Иммунологическое исследование: АТ к глиадину (IgA) 0,3 Ед/мл, АТ к глиадину (IgG) 2,0 Ед/мл, АТ к тканевой трансглутаминазе (IgA) 0,1 Ед/мл, АТ к тканевой трансглутаминазе (IgG) 1,0 Ед/мл, АТ к деамидированным пептидам глиадина (IgA) 1,6 Ед/мл, АТ к деамидированным пептидам глиадина (IgG) 2,4 Ед/мл. Все показатели в пределах референтных значений • От 25.07.2022 – клинический анализ кала: Форма: неоформленная. Консистенция: полувязкая. Цвет: светло-коричневый. Запах: обычный. Слизь: не обнаружена. Скрытая кровь: отрицательно. Билирубин: отрицательно. Стеркобилин: положительно. Мышечные волокна: в умеренном количестве. Соединительная ткань: не обнаружена. Жир нейтральный: в небольшом количестве. Жирные кислоты: не обнаружены. Крахмал: мало. Клетчатка перевариваемая: не обнаружено. Клетчатка неперевариваемая: в умеренном количестве. Нормальная йодофильная флора: не обнаружено. Эпителий: не обнаружено. Лейкоциты: не обнаружено. Эритроциты: не обнаружено. Дрожжевые грибы: не обнаружено. Патогенные простейшие: не обнаружено. Яйца гельминтов: не обнаружено. • От 25.07.2022 – Коагулограмма. Все показатели в пределах референтных значений. • 26.07.2022 – Микробиологическое исследование кала: Токсины А и В <i>Clostridium difficile</i> не обнаружены. • 26.07.2022 – экспресс-тест на лактазную недостаточность: Выявлена гиполактазия средней степени тяжести. • 28.07.2022 – Материал: пункционная биопсия кишечника: Вирус Эпштейна – Барр: не обнаружено. Цитомегаловирус: не обнаружено. 	<ul style="list-style-type: none"> • От 25.07.2022 – УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки взеси в желчном пузыре, гиперплазии мезентериальных лимфоузлов, минимального выпота в гипогастрии межпечельно. В проекции брыжейки лоцированы лимфоузлы размером до 19 x 5 мм с сохраненной КМД. Межпечельно в гипогастрии единичная анэхогенная прослойка толщиной 3 мм. • От 25.07.2022 – УЗИ полых органов (желудка, кишечника): Эхопризнаки гиперплазии мезентериальных лимфоузлов, минимального выпота межпечельно. Лоцируются в проекции брыжейки увеличенные лимфоузлы с сохраненной КМД, размером до 19 x 5 мм. В гипогастрии межпечельно единичная анэхогенная жидкостная прослойка толщиной до 3 мм. • ЭКГ от 25.07.2022: Замедление внутрижелудочковой проводимости. Изменения ST-T в II, III, aVF, V6 по типу ранней реполяризации желудочков. • От 26.07.2022 – эзофагогастродуоденоскопия с взятием биопсии: Эндоскопические признаки поверхностного очагового гастрита. Биопсия №1 – из слизистой оболочки постбульбарного отдела взята на целиакию, амилоидоз и болезнь Уиппла + лактазная недостаточность. • От 26.07.2022 – МСКТ ОБП, КТ-энтерография с КУ: КТ – данных за структурную патологию органов брюшной полости не получено. Данных за воспалительные изменения кишечника не получено. • От 26.07.2022 – ректосигмоколоноскопия с взятием биопсии: Во всех отделах толстой кишки патологии не выявлено. Лимфофолликулярная гиперплазия осмотренной части слизистой оболочки подвздошной кишки. Просвет осмотренной части тонкой кишки не изменен, складки мелкие, перистальтика прослеживается, слизистая оболочка розовая, бархатистая. На слизистой тонкой кишки определяются множественные лимфоидные фолликулы, увеличенные до 0,2 см в диаметре. Со слизистой толстой кишки взята биопсия на ПЦР для исключения цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной, прямой кишки не изменена. Также взята биопсия №7 с различных отделов толстой кишки. • От 02.08.2022 – дыхательный водородный тест с лактулозой: Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке не выявлен. 	<ul style="list-style-type: none"> • От 02.08.2022 – исследование слизистой оболочки постбульбарного отдела (биопсия на целиакию, амилоидоз и болезнь Уиппла): Слабовыраженный неактивный дуоденит. Морфологических признаков амилоидоза, болезни Уиппла, целиакии не обнаружено. • От 02.08.2022 – 1 фрагмент со слизистой терминального отдела подвздошной кишки: Хронический, умеренно выраженный неактивный дуоденит (область пейеровой бляшки). • 1 фрагмент со слизистой купола слепой кишки, 1 фрагмент со слизистой восходящей ободочной кишки, 1 фрагмент со слизистой поперечной ободочной кишки: Морфологические признаки хронического очагового слабовыраженного (легкой степени тяжести) слабоактивного колита. • 1 фрагмент со слизистой нисходящей ободочной кишки, 1 фрагмент слизистой сигмовидной ободочной кишки, 1 фрагмент со слизистой прямой кишки: Морфологическая картина хронического, умеренно выраженного (средней степени тяжести) слабоактивного колита. С учетом клинических данных и новых европейских рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.) очаговые утолщения базальной мембраны и небольшое увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки позволяет охарактеризовать процесс как неполный вариант микроскопического коллагенозного колита.

Рекомендована плановая госпитализация через 16 нед. с целью выполнения контрольной колоноскопии и оценки степени гистологической ремиссии.

В момент написания статьи пациент завершил основной курс лечения, состояние – удовлетворительное, контрольную госпитализацию в «МКНЦ им. А.С. Логинова» не осуществил по личным причинам, продолжает терапию полиферментными препаратами и препаратом лактазы, стул 1–2 раза в день, оформленный или полуоформленный, вес стабильный. Значительно повысилось качество жизни пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье представлен клинический случай микроскопического колита неполного коллагенового типа в сочетании с гиполактазией средней степени тяжести. Диагноз установлен в соответствии с европейскими рекомендациями UEG/EMCG 2021 г. на основании клинической картины и гистологических заключений.

Особенное внимание и клинический интерес представляет возраст больного. МК – это болезнь, имеющая

возрастные особенности, о которых говорилось выше, именно поэтому такой интерес представляет возраст нашего больного – 19 лет на момент обращения, т. к. описанных клинических примеров в молодом возрасте до 20 лет нами не найдено.

Также клинический интерес представляет сочетание основного диагноза с гиполактазией средней степени тяжести (в настоящий момент больше всего данных представлено по сочетанию МК с целиакией). Конкурирующий диагноз уводил в сторону и не позволял начать лечение с целью купирования симптомов, снижающих качество жизни пациента, а также определил нестандартный ответ на терапию. Как известно, препаратом первой линии для индукции ремиссии (а в случае рецидива после индукционного курса в качестве поддерживающей терапии микроскопического колита) является будесонид в дозе 9 мг/сут и в дозе 6 мг/сут – в качестве поддерживающей терапии [4]. Будесонид представляет собой стероид II поколения топического действия, что позволяет проводить селективное лечение желудочно-кишечного тракта и печени. Очень высокая аффинность будесонида к стероидным рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона) обеспечивает препарату более высокую эффективность, чем у системных глюкокортикостероидов (ГКС). Будесонид при пероральном приеме всасывается в кишечнике, и через систему воротной вены попадает в печень. При прохождении через печень 90% препарата разрушается (эффект «первого прохождения»). В отличие от системных ГКС только 10% будесонида попадает в системную циркуляцию (при этом около 90% этого количества связывается с альбумином и инактивируется). Таким образом, системная биодоступность будесонида – всего 1%. При использовании стандартной суточной дозы 9 мг, благодаря эффекту «первого прохождения» через печень, выработка собственного кортизола не падает ниже критического уровня 5,4 мкг/дл, что и объясняет существенное уменьшение частоты системных побочных эффектов у лиц, принимающих будесонид [9]. Целью лечения является клиническая и гистологическая ремиссия. При хроническом течении и резистентности к будесониду рекомендуется назначение азатиоприна или генно-инженерной биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб) для индукции ремиссии и в качестве поддерживающей терапии.

Несмотря на то что МК – это хроническое воспалительное заболевание, оно имеет благоприятный прогноз и не повышает риск колоректального рака в отличие от ВЗК [4, 10, 11], основная задача заключается в повышении качества жизни пациентов и устранении симптомов.

Учитывая, что к началу лечения микроскопического колита мы уже знали о наличии гиполактазии по данным генетического исследования, то при возникновении вздутия, болевого синдрома и послабления стула на фоне первоначального улучшения с начала приема будесонида состояние расценивалось именно как реакция на препарат, содержащий в качестве вспомогательного вещества лактозу. Вопрос об отмене препарата не рассматривался, наша задача была сохранить терапию как можно

дольше. Лечение топическими глюкокортикостероидами – «золотой стандарт» лечения пациентов с микроскопическим колитом. Было принято решение о добавлении фермента лактазы, что позволило купировать возобновившиеся симптомы кишечной диспепсии. После коррекции терапии состояние пациента стабилизировалось, и он смог продолжить прием будесонида.

При плановой госпитализации в МКНЦ им. А.С. Логина пациенту было проведено тщательное дообследование, на основании которого исключены целиакия, болезнь Уиппла, амилоидоз, ВЗК, инфицирование вирусами Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, бактериальный генез колита, СИБР в тонкой кишке.

Был подтвержден диагноз микроскопического колита и окончательно установлен диагноз гиполактазии средней степени тяжести. По результатам гистологии – микроскопический колит в стадии неполной ремиссии, в связи с чем была продолжена терапия будесонидом с постепенным снижением дозы препарата длительностью до 16 нед. с последующей рекомендацией о контрольном исследовании.

Несмотря на то что клинические проявления МК хорошо описаны в рекомендациях и обзорных статьях [4, 12], и, казалось бы, что не так и сложно заподозрить этот диагноз, однако анализ клинических разборов и данный клинический случай демонстрируют мозаичность клинических проявлений.

Так, в клиническом разборе 2015 г. представлен случай пациентки 58 лет с диагнозом «МК», у которой течение болезни сопровождалось продолжительной лихорадкой и повышением воспалительных маркеров [13], что не является типичным проявлением клинической картины для МК.

В нашем случае пациент на протяжении нескольких лет имел симптомы лактазной недостаточности, но они были настолько неявными, не снижали качества жизни, что пациент не придавал им значения.

Дебют болезни – внезапный, пациент связывал появление симптоматики с приемом некачественной пищи, что в большей степени направляло врачей в сторону первично инфекционной этиологии. На наш взгляд, триггером послужил, вероятно, перенесенный инфекционный гастроэнтерит. Известно, что перенесенная инфекция рассматривается в качестве провоцирующего фактора по данным ретроспективного исследования с большим количеством «случай – контроль» [14]. Также у пациента имелся доказанный фактор риска – курение.

Интересным представляется и тот факт, что за полгода до начала заболевания пациент в легкой форме перенес COVID-19. С учетом накопленных на настоящий момент данных о дебюте различных аутоиммунных заболеваний после перенесенной ковидной инфекции [15] нельзя исключать, что этот фактор также мог внести свой вклад в развитие болезни.

Пациенту трижды была проведена тотальная колоноскопия со взятием биопсии в независимых учреждениях и исследованием на предмет МК. В первом случае патологии не было выявлено, два последующих гистологических исследования, независимо друг от друга, описали

морфологическую картину МК неполного коллагенового типа и дали возможность убедительно поставить диагноз и начать необходимую терапию. Сложность в постановке диагноза «МК» заключается не только в том, чтобы его заподозрить, но и в правильной интерпретации полученных морфологических изменений, которые являются основным критерием в постановке диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество пациентов, обращающихся с жалобами на расстройство пищеварения, с каждым годом увеличивается. Значительный вклад в это внесла пандемия COVID-19, которая длится уже почти 3 года. Препараты, используемые для лечения инфекции и ее осложнений, оказывают негативное действие на желудочно-кишечный тракт, не говоря уже о самом повреждающем действии вируса. На фоне возрастающего количества пациентов с расстройством пищеварения, как следствие перенесенного COVID-19, важно не забывать и о других, не лежащих на поверхности диагнозах.

Как показал наш клинический случай, не всегда мы сталкиваемся с пациентами, подходящими под типичные признаки той или иной болезни. Учитывая увеличение заболеваемости МК, непростой диагностический поиск при постановке данного диагноза, возрастную вариацию, описание клинических случаев, отличающихся от усредненных портретов «типичного больного» с микроскопическим колитом, представляет клинический интерес.

Надеемся, что данный клинический случай будет полезен в практике врачей-терапевтов и гастроэнтерологов и поможет не пропускать редко встречающиеся диагнозы в рутинной практике.

Не даром в 1977 г. в Душанбе, открывая пленум Всесоюзного общества гастроэнтерологов, посвященный редким, трудно диагностируемым заболеваниям органов пищеварения, В.Х. Василенко сказал: «Мы распознаем только те болезни, которые знаем».

Поступила / Received 08.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2023

Принята в печать / Accepted 28.09.2023



Список литературы / References

- Lindström CG. Collagenous colitis' with watery diarrhea – a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11(1):87–89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/934705>.
- Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis.* 2012;6(9):932–945. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.014>.
- Nielsen OH, Fernandez-Bañares F, Sato T, Pardi DS. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management. *Elife.* 2022;11:e79397. <https://doi.org/10.7554/eLife.79397>.
- Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn A-M, Wildt S et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(1):13–37. <https://doi.org/10.1177/2050640620951905>.
- El-Matary W, Giris S, Huynh H, Turner J, Diederichs B. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):1996–2001. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0964-4>.
- Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1302–1308. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.03.022>.
- Фадеева НА, Осадчук АМ, Куколева ЕО, Артыкова ГБ, Хомерики СГ, Лоранская ИД, Парфенов АИ. Проблемы диагностики и лечения сочетания целиакии и микроскопического колита. Клиническое наблюдение. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(22):112–116. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-22-112-116>.
Fadееva NA, Osadchuk AM, Kukoleva EO, Artykova GB, Khomeriki SG, Loranskaya ID, Parfenov AI. The Problems of Diagnosis and Treatment the Comorbidity of Celiac Disease and Microscopic Colitis. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(22):112–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-22-112-116>.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Miehlke S, Barreiro-de Acosta M, Bouma G, Carpio D, Magro F, Moreels T, Probert C. Oral budesonide in gastrointestinal and liver disease: A practical guide for the clinician. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603368>.
- Miehlke S, Heymer P, Bethke B, Bästlein E, Meier E, Bartram H-P et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology.* 2002;123(4):978–984. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36042>.
- Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut.* 2003;52(2):248–251. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.248>.
- Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Черемущин СВ. Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии. *Consilium Medicum.* 2021;23(5):395–401. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.5.200888>.
Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology. *Consilium Medicum.* 2021;23(5):395–401. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.5.200888>.
- Кулыгина ЮА, Скалинская МИ, Агеева ТА. Микроскопический колит, клинический разбор. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(3):101–105. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tquuwH>.
Kulygina YuA, Skalinskaya MI, Ageeva TA. Microscopic colitis: the clinical case. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;(3):101–105. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tquuwH>.
- Khalili H, Axelrad JE, Roelstraete B, Olén O, D'Amato M, Ludvigsson JF. Gastrointestinal Infection and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Case-Control Study in Sweden. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1599–1607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.004>.
- Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020;145:110345. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110345>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Волчкова, М.Д. Ардатская

Написание текста – Е.А. Волчкова

Сбор и обработка материала – Е.А. Волчкова, К.С. Легкова

Обзор литературы – Е.А. Волчкова, К.С. Легкова

Перевод на английский язык – Е.А. Волчкова

Анализ материала – Е.А. Волчкова, М.Д. Ардатская

Редактирование – М.Д. Ардатская

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Д. Ардатская

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina A. Volchkova, Maria D. Ardatskaya**

Text development – **Ekaterina A. Volchkova**

Collection and processing of material – **Ekaterina A. Volchkova, Kristina S. Legkova**

Literature review – **Ekaterina A. Volchkova, Kristina S. Legkova**

Translation into English – **Ekaterina A. Volchkova**

Material analysis – **Maria D. Ardatskaya**

Editing – **Maria D. Ardatskaya**

Approval of the final version of the article – **Maria D. Ardatskaya**

Информация об авторах:

Волчкова Екатерина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; заведующая 3-м терапевтическим отделением, Городская клиническая больница №29 имени Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; volchkovakaty@mail.ru

Легкова Кристина Сергеевна, врач-ординатор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; ignatovakris71@mail.ru

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; ma@uni-med.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Volchkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with Nephrology Module, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Head of the Therapeutic Department, Bauman City Clinical Hospital No. 29; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia; volchkovakaty@mail.ru

Kristina S. Legkova, Resident Physician of the Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with Nephrology Module, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ignatovakris71@mail.ru

Maria D. Ardatskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; ma@uni-med.ru

Клинический случай раннего мультифокального атеросклероза, осложненного острым коронарным синдромом, у молодого мужчины с язвенным колитом

Л.В. Тарасова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>, tlarisagast18@mail.ru

Н.Ю. Кучерова^{1,3}✉, <https://orcid.org/0000-0002-9500-3719>, nadezda_kan@mail.ru

Ю.В. Цыганова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>, aj_00001@mail.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Республиканская клиническая больница; 428018, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 9

³ Республиканский кардиологический диспансер; 428020, Россия, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 29А

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит и болезнь Крона, – это хронические рецидивирующие системные и иммуноопосредованные состояния, часто сопровождающиеся внекишечными проявлениями. Последние исследования показали повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти в развитых странах, при хронических воспалительных заболеваниях, особенно во время рецидивов ВЗК. Пациенты с ВЗК подвергаются повышенному риску таких состояний, как ранний атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, венозный тромбоз, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. Гипотезы о механизме, лежащем в основе связи ВЗК и сердечно-сосудистых заболеваний, включают неблагоприятные последствия как самого ВЗК (хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, тромбоцитоз, нарушение микробиома кишечника), так и его лечения. Преимущественная роль в атерогенезе в настоящее время отводится нарушению работы эндотелия, который играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса, адгезии клеток, миграции и устойчивости к тромбообразованию. Также его дисфункция связана с повышенным риском развития атеросклероза. Ранний мультифокальный атеросклероз – серьезное осложнение язвенного колита, которое может встречаться у лиц молодого возраста, не имеющих традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несвоевременная диагностика, отсутствие патогенетического лечения, а также коррекции базисной противовоспалительной терапии с учетом высокого сердечно-сосудистого риска могут привести к развитию острого инфаркта миокарда и инсульта, а при их тяжелом протекании – к инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Авторы представляют описание случая мультифокального атеросклероза, осложненного острым коронарным синдромом, у молодого мужчины с язвенным колитом, потребовавшего радикального пересмотра проводимой терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, внекишечные проявления, сердечно-сосудистые осложнения, ишемическая болезнь сердца, болезнь Крона, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, атерогенез

Для цитирования: Тарасова ЛВ, Кучерова НЮ, Цыганова ЮВ. Клинический случай раннего мультифокального атеросклероза, осложненного острым коронарным синдромом, у молодого мужчины с язвенным колитом. *Медицинский совет.* 2023;17(18):151–158. <https://doi.org/10.21518/ms2023-306>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of early multifocal atherosclerosis complicated by acute coronary syndrome in a young man with ulcerative colitis

Larisa V. Tarasova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>, tlarisagast18@mail.ru

Nadezhda Yu. Kucherova^{1,3}✉, <https://orcid.org/0000-0002-9500-3719>, nadezda_kan@mail.ru

Yulia V. Tsyganova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>, aj_00001@mail.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia

² Republic Clinical Hospital; 9, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428018, Russia

³ Republic Cardiology Dispensary; 29A, Gladkov St., Cheboksary, 428020, Russia

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, relapsing, systemic and immune-mediated condition that frequently involve extraintestinal manifestations. Latest studies showed increased risk of cardiovascular complications, which is the main cause of death in developed countries, in chronic inflammatory disorders, especially during IBD relapses. IBD patients are at increased risk of conditions such as early atherosclerosis, ischaemic heart disease, myocardial infarction, stroke, venous thrombosis, heart failure, atrial fibrillation. Hypotheses for the mechanism underlying the association of IBD and atherosclerotic cardiovascular diseases include adverse effects of both the IBD itself (chronic inflammation, endothelium dysfunction, dyslipidemia, thrombocytosis, gut microbiome dysfunction) and its treatment. The predominant role in atherogenesis is currently assigned to disrup-

tion of the endothelium. Endothelium plays an important role in physiologic regulation of vascular tone, cell adhesion, migration and resistance to thrombosis. Also, its dysfunction is associated with increased risk of atherosclerosis development. Early multifocal atherosclerosis is a serious complication of ulcerative colitis and can occur in young people without traditional cardiovascular risk factors. Untimely diagnosis, lack of pathogenetic treatment, correction of basic anti-inflammatory therapy and comprehensive consideration of a problem of high cardiovascular risk can lead to acute myocardial infarction and stroke and disability of a patient of working age. The authors present a case report of multifocal atherosclerosis complicated by acute coronary syndrome in a young man with ulcerative colitis, who required a radical revision of the therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations, cardiovascular complications, ischaemic heart disease, Crohn's disease, endothelium dysfunction, atherogenesis

For citation: Tarasova LV, Kucherova NYu, Tsyganova YuV. A clinical case of early multifocal atherosclerosis complicated by acute coronary syndrome in a young man with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):151–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-306>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относится болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические заболевания мультифакториальной природы, характеризующиеся чрезмерным иммунным ответом, возникающим при взаимодействии предрасполагающих генетических факторов с факторами внешней среды на фоне дисрегуляции иммунной системы. Гиперактивация иммунной системы приводит к персистирующему хроническому воспалению не только в кишечнике, но и в организме в целом, определяя внекишечные проявления ВЗК. В настоящее время все больше внимания уделяется сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) данной группы заболеваний, как наиболее финансово затратным [1], так и оказывающим существенное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов с ВЗК. Частота разных ССО колеблется от 6 до 47%. У 25% пациентов такие осложнения могут возникать до постановки диагноза ВЗК [2].

Ранее считалось, что распространенность таких традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, гиперлипидемия (увеличенный уровень общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)), артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, является низкой среди пациентов с ВЗК [3]. Однако в последние годы наблюдается тенденция к ее увеличению [4]. Необходимо отметить, что гетерогенность воспалительной нагрузки и низкая распространенность традиционных сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ВЗК существенно затрудняют оценку общего риска ССО.

Наиболее частыми ССО при ВЗК являются венозные и артериальные тромбоэмболии, ранний атеросклероз, сердечная недостаточность, аритмии. У пациентов с ВЗК наблюдается примерно трехкратное увеличение венозной тромбоэмболии по сравнению с общей популяцией с еще большим риском в периоды активных обострений [5]. Абсолютный риск венозной тромбоэмболии в значительной мере увеличивается у стационарных пациентов с ВЗК по сравнению с амбулаторными. У госпитальных пациентов с ВЗК венозные тромбоэмболии встречаются почти в 3 раза чаще, чем у пациентов со злокачественными новообразованиями, уступая

только пациентам с метастатической формой злокачественных новообразований и получающим химиотерапию [6]. При такой частой встречаемости венозной тромбоэмболии смертность, связанная с тромбоэмболией, у пациентов с ВЗК в 2 раза выше по сравнению с общей популяцией [7].

В недавних исследованиях подтверждено и увеличение частоты острых артериальных событий у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией в 1,2 раза для острого инфаркта миокарда, в 3,5 раза – для брыжеечной ишемии и в 1,2 раза – для ишемического инсульта [8].

Когортное исследование с участием 4,6 млн датчан показало увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в первый год после постановки диагноза ВЗК по сравнению с контрольной группой и в течение дальнейшей жизни на 20% [9]. Исследование канадской когорты из 8060 пациентов с ВЗК продемонстрировало увеличение риска ИБС на 26% по сравнению с контрольной группой сопоставимого возраста. При этом риск острых коронарных событий по сравнению с общей популяцией был повышен среди пациентов, как принимающих, так и не принимающих системные глюкокортикоиды [10]. Риск развития ССО и летальных исходов у пациентов с ВЗК, по данным когортных исследований, значительно увеличивался в период обострений ВЗК [11].

Ретроспективное когортное исследование в клинике Мейо, Рочестер (США), показало вдвое более высокий риск сердечной недостаточности у пациентов с ВЗК, причем у пациентов, принимающих системные глюкокортикоиды, риск был в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой [10]. Пациенты с ЯК имеют значительно более высокий относительный риск сердечной недостаточности, чем пациенты с БК [12].

Частота фибрилляции предсердий, по данным исследования YJ. Choi et al. [13], у пациентов с ВЗК составляет 11,3% по сравнению с 0,9% в общей популяции. Датское когортное исследование выявило в 2 раза более высокий риск фибрилляции предсердий при ВЗК во время обострений и эпизодов постоянной активности [14]. Основные характеристики этих осложнений и предполагаемые причины их возникновения, а также данные по более редко встречаемым осложнениям (перикардит, миокардит, эндокардит, вальвулопатии, артериит Такаяссу) у пациентов с ВЗК представлены в *таблице* [6, 7, 12, 15–36].

- **Таблица.** Сердечно-сосудистые осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника и причины их развития
- **Table.** Cardiovascular complications in inflammatory bowel diseases and their causes

Осложнение	Предполагаемые причины
<p>Венозная тромбоземболия. Чаще – тромбоз глубоких вен нижних конечностей и легочная тромбоземболия, реже – в воротной вене, мезентериальных, ретинальных и церебральных венах. При сочетании с генетическими факторами описаны случаи тромботического шторма (3 и более тромботических события подряд с временным интервалом не более 1 мес. между ними)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гиперкоагуляция, вызванная системным воспалением (повышенные уровни факторов свертывания (V, VIII, фон Виллебранда и фибриногена), приобретенная недостаточность или дисфункция естественных антикоагулянтов (протеина С, протеина S и антитромбина), повышенное высвобождение моноцитами тканевого фактора свертывания, подавление фибринолиза за счет ингибирования тромбомодулина. 2. Гипергомоцистеинемия. 3. Реактивный тромбоцитоз, аномалии тромбоцитов. 4. Обезвоживание. 5. Венозный застой (длительная госпитализация, хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и постельный режим). 6. Необходимость применения центральных венозных катетеров. 7. Терапия глюкокортикоидами. 8. Терапия ингибиторами янус-киназ. 9. Дефицит витаминов на фоне мальабсорбции при активном воспалении. 10. Генетические факторы риска (дисфибриногенемия, мутация гена протромбина, лейденская мутация фактора V и дефицит белков C, S и антитромбина) [6, 7, 15, 16]. <p><i>Предрасполагающие факторы:</i> пероральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия</p>
<p>Артериальная тромбоземболия, ИБС, атеросклероз. Чаще – ОИМ, ИБС, инсульты, реже – поражение мезентериальных сосудов и сосудов нижних конечностей</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Структурные и функциональные изменения сосудов, вызванные хроническим системным воспалением (дисфункция эндотелия, гиперплазия гладкомышечных клеток, сосудистый фиброз и деградация эластических волокон). 2. Повышенные уровни СРБ, ФНО-α, фактора роста эндотелия сосудов, ИЛ-1, ИЛ-6, увеличенная экспрессия молекул адгезии (ICAM, VCAM, PECAM, CD40 и P-, E- и L-селектина), обуславливающие запуск порочного круга воспалительных реакций, увеличение образования вазоактивных агентов (PGI₂, PAF и эндотелин) приводят к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, ранней инициации атерогенеза. 3. Дислипидемия (низкая антиоксидантная активность плазмы за счет снижения ХС-ЛПВП и высокий уровень ХС не-ЛПВП), опосредованное образованием тиолактона гомоцистеина, накопление высокоатерогенных окисленных ЛПВП в субэндотелиальном слое артериальной стенки), изменение липидного профиля на фоне приема ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб, упадоцитиниб). 4. Дисфункция эндотелия, вызванная микробными липополисахаридами измененной кишечной микробиоты, за счет снижения уровней N-оксида триметиламина и индукции экспрессии Toll-подобных рецепторов. 5. Кальпротектин, связываясь с Toll-подобным рецептором, усиливает воспаление и атерогенез, связываясь с рецепторами конечных продуктов гликирования (RAGE), опосредует дисфункцию кардиомиоцитов. 6. Полиморфизм гена <i>NOD2/CARD15</i> (ускорение процесса атерогенеза и формирование нестабильной атеросклеротической бляшки). 7. Терапия глюкокортикоидами [17–23]. <p><i>Предрасполагающие факторы:</i> гиперпродукция адипокинов (лептин, резистин и адипонектин) при сопутствующей избыточной массе тела и ожирении [24]</p>
<p>Сердечная недостаточность</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фиброз миокарда, вызванный нарушением метаболизма коллагена, оксида азота на фоне хронического системного воспаления и недостаточности микроэлементов. 2. Атрофия миокарда при длительном применении глюкокортикоидов и парентеральном питании. 3. Кальпротектин, связываясь с рецепторами конечных продуктов гликирования (RAGE), опосредует дисфункцию кардиомиоцитов. 4. Нелеченый/недиагностированный миокардит. 5. Последствия эндокардита и вальвулопатии. 6. Терапия ингибиторами ФНО-α [12, 25, 26]
<p>Нарушения ритма и проводимости. Наиболее частые – фибрилляция предсердий, реже – полная атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада 2-й или 1-й степени, удлинение интервала QT, желудочковая экстрасистолия</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Интерстициальный фиброз, структурное и функциональное ремоделирование сердца при хроническом системном воспалении. 2. Нарушение вегетативной регуляции: усиление симпатического и ослабление парасимпатического влияния приводят к снижению вариабельности сердечного ритма и удлинению интервала QT. Эти параметры отражают время деполяризации/реполяризации желудочков и неоднородность проводимости на этом уровне, что потенцирует повышенный риск желудочковых аритмий у пациентов с ВЗК. 3. Железодефицитная анемия, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмия) и дефицит селена у пациентов с ВЗК являются дополнительными факторами риска желудочковых аритмий. 4. Проявление кардиотоксичности ингибиторов ФНО-α [25, 27–29]
<p>Перикардит и миокардит. Распространенность – 0,19% среди пациентов с БК и 0,23% – среди пациентов с ЯК. Перикардит чаще встречается у мужчин с ЯК</p>	<p>Иммуноопосредованный миокардит при ВЗК в результате воздействия аутоантигенов и прямого цитотоксического действия на кардиомиоциты. Кардиотоксичность как побочный эффект лечения препаратами 5-аминосалициловой кислоты и ее производными [30–33]</p>
<p>Эндокардит. Частота – 14,5–21,7 случая на 10 000 госпитализаций</p>	<p>Бактериемия из-за нарушения функции кишечного барьера. <i>Предрасполагающие факторы:</i> иммуносупрессия, предшествующие изменения клапанов сердца, установка центральных венозных катетеров [34]</p>
<p>Вальвулопатии</p>	<p>Миксоматозная дегенерация (система IL-33/ST2 может участвовать в развитии миксоматоза путем усиления ремоделирования внеклеточного матрикса) [35]</p>
<p>Артериит Такаюсу. Преимущественно у женщин с БК</p>	<p>Генетические факторы риска: носительство человеческих лейкоцитарных антигенов HLA-A, HLA-B52, HLA-B35, HLA-DRB-1, HLA-DRB-2, обуславливающих совместно развитие ВЗК и артериита Такаюсу [36]</p>

Примечание. БК – болезнь Крона; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИЛ – интерлейкин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СРБ – С-реактивный белок; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ХС – холестерин; ЯК – язвенный колит.

Для более полного понимания множественных факторов, провоцирующих раннее развитие и агрессивное течение атеросклероза как наиболее частого ССО у пациентов с ВЗК, сложности адекватной оценки истинного риска ССО при помощи традиционных шкал, а также возможностей современных противовоспалительных препаратов для лечения ВЗК, не усиливающих вероятность прогрессирования атеросклероза и возникновения сердечно-сосудистых катастроф, приведен опыт модификации терапии у молодого пациента с ЯК с впервые диагностированным мультифокальным атеросклерозом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В гастроэнтерологическое отделение Республиканского центра по диагностике и лечению ВЗК поступил пациент П., 41 год, с жалобами на жидкий стул до 10 раз в день с примесью слизи, крови, периодические ноющие, тянущие боли в нижнем отделе живота, уменьшающиеся после акта дефекации, вздутие, урчание в животе, периодическое повышение температуры тела до 38 °С, общую слабость, быструю утомляемость, снижение массы тела на 15 кг за последние несколько месяцев.

Пациент читает себя больным в течение 6 лет, когда впервые стал отмечать боли в левой половине и в нижнем отделе живота, иногда связанные с приемом пищи, частое вздутие, урчание в животе. В течение следующего года появились периодические эпизоды жидкого стула, иногда с примесью слизи. Пациент обратился к участковому терапевту, по его рекомендации принимал ферментные препараты, пробиотики, на фоне приема которых отмечал улучшение самочувствия. В дальнейшем эпизоды длительной диареи до 3–4 раз в день, сопровождавшиеся болями в нижнем отделе живота, сменялись эпизодами почти полного исчезновения симптомов. Через полгода после первичного обращения пациент перенес вирусную инфекцию, по поводу которой с жаропонижающей целью принимал ибупрофен и нимесулид без соблюдения дозового режима, на этом фоне впервые отметил появление примеси крови в кале, учащение и увеличение интенсивности болевого синдрома, учащение стула до 5 раз в день. Пациент обратился к хирургу, было рекомендовано проведение колоноскопии, но в связи с начавшейся пандемией COVID-19 смог пройти эндоскопическое обследование кишечника только в марте 2023 г. в связи с выраженным ухудшением состояния (учащение стула до 7 раз в сутки, постоянное появление примеси крови в кале, выраженное снижение аппетита, потеря 6 кг массы тела за 2 мес.). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, гипотония желчного пузыря. При проведении колоноскопии выявлены признаки активного ЯК с тотальным поражением толстой кишки. По рекомендации гастроэнтеролога пациент принимал месалазин перорально и в виде пены, но улучшения состояния не отмечалось, стул участился до 10 раз в сутки, появились эпизоды повышения температуры тела до 38 °С. Уровень фекального кальпротектина составил 955,3 мкг/г.

Анамнез жизни: алкоголь не употребляет, в юности курил в течение 2,5 года по 5–7 сигарет в день. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена. С 18 лет имел небольшую избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) 25,5 кг/м²), с начала симптомов заболевания придерживался правильного сбалансированного питания, ИМТ был в пределах 22–24 кг/м².

Данные объективного исследования при поступлении: состояние средней степени тяжести. Пациент нормостенического телосложения, рост 169 см, масса тела 58 кг, объем талии 88 см, ИМТ 20,3 кг/м². Над всеми легочными полями выслушивалось везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 17 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный, пульс 78 ударов в минуту, симметричный, не напряжен. Артериальное давление на руках 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен серо-белым налетом. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации выражено болезненный по ходу толстого кишечника, перистальтика прослеживается. Печень и селезенка не увеличены. Перианальная область визуально не изменена. При ректальном пальцевом исследовании кал коричневого цвета, жидкой консистенции со слизью и прожилками крови.

При лабораторном обследовании в стационаре: в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз до $14,7 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз до 489×10^9 /л, увеличение скорости оседания эритроцитов до 58 мм/ч. Высокая активность воспалительного процесса подтверждалась повышением уровня С-реактивного белка – 95,9 мг/л, фибриногена – 7,59 г/л, ферритина – 428 мг/л, белков острой фазы: α 1-глобулина – до 9,8%, α 2-глобулина – до 16,7%. На фоне длительной кровопотери с калом выявлены признаки железодефицитной анемии легкой степени тяжести: гемоглобин 118 г/л, сывороточное железо 4,3 мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина железом 11%.

В липидограмме признаки дислипидемии IIA типа, гипохолестеринемии: общий холестерин 3,3 ммоль/л, триглицериды 1,18 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности 0,54 ммоль/л, ХС-ЛПНП 2,35 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) 0,77 ммоль/л.

При инструментальном обследовании: по данным колоноскопии слизистая оболочка толстой кишки, начиная от ануса, на всем протяжении с вовлечением баугиниевой заслонки диффузно инфильтрирована, гиперемирована, контактно ранимая, отмечались множественные геморрагии, сосудистый рисунок не прослеживался, складки во всех отделах резко сглажены, местами отсутствовали. В прямой, сигмовидной кишке множественные поверхностные эрозии до 2–3 мм, в нисходящей ободочной, поперечной ободочной кишке полигональные язвенные дефекты до 0,5–1 см глубиной до 3–4 мм, что соответствует выраженной активности по Shroeder.

По данным исследования биопсийного материала, взятого из нескольких отделов толстой кишки, выявлена выраженная лимфоидная инфильтрация, истончение эпителия с участками некроза, изменения в архитектонике крипт с образованием крипт-абсцессов.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 77 ударов в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

На основании результатов клинического, лабораторного и инструментального исследования согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита у пациента верифицирован диагноз «ЯК, тотальная локализация, тяжелая атака, активность 3» и назначена терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут в комбинации с антибактериальной терапией ципрофлоксацином, ферротерапия.

На 7-й день с момента госпитализации пациент проснулся от давящей боли за грудиной с иррадиацией в левую половину грудной клетки. Боль постепенно купировалась самостоятельно. Около 6:00 повторное возобновление боли в левой половине грудной клетки без иррадиации и иных жалоб. За медицинской помощью сразу не обратился, боль постепенно прекратилась, однако чувство дискомфорта в левой половине грудной клетки сохранялось, и через 1 ч пациент был вынужден обратиться к дежурному терапевту.

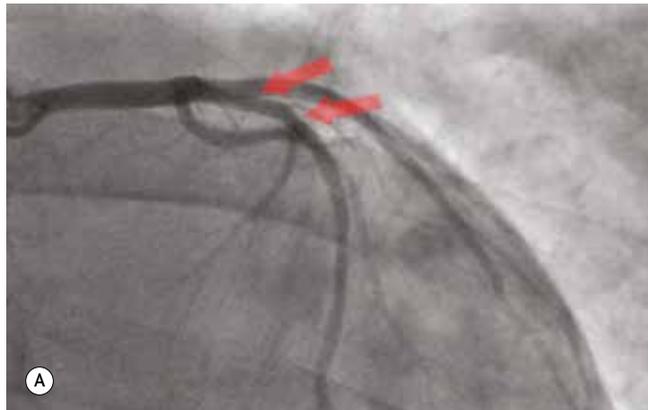
По ЭКГ ритм синусовый, нарушение внутрижелудочкового проведения, преобладание потенциалов левого желудочка. Уровень тропонина I – 208 нг/л. Для дальнейшего наблюдения и лечения переведен

в кардиореанимацию регионального сосудистого центра, где, учитывая наличие острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, время от начала заболевания, положительный тропониновый тест, была проведена коронароангиография (КАГ) для определения степени обструкции коронарного русла и выбора дальнейшей тактики ведения пациента.

По данным КАГ в области ствола левой коронарной артерии (ЛКА) была обнаружена неровность контуров, трифуркация, в устье передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА устьевой стеноз до 30%, в проксимальном отделе стеноз до 30–35%; диагональные ветви, ветви тупого края малого диаметра, срединная артерия выражена, в устье-проксимальном отделе огибающей артерии неровность контуров, в проксимальном отделе правой коронарной артерии (ПКА) стеноз до 35–40% (рис. 1). По данным ангиографии брахиоцефальных артерий в проксимальном отделе внутренней сонной артерии (ВСА) справа стеноз до 30–35%, в проксимальном отделе ВСА слева стеноз до 30% (рис. 2).

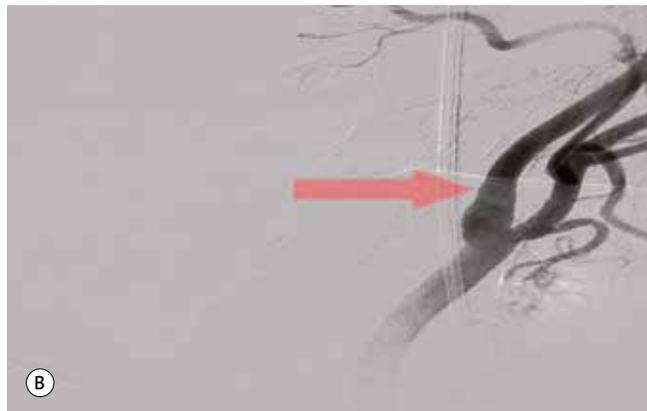
По данным эхокардиографии: фракция выброса 62%, зоны гипокинезии не выявлены, уплотнение стенок аорты, диастолическая дисфункция левого желудочка, физиологическая регургитация на митральном, трикуспидальном клапане.

- **Рисунок 1.** Ангиограмма коронарных артерий пациента П., 41 год
- **Figure 1.** Angiogram of the coronary arteries of patient P., 41 years old



А – стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в устье-проксимальном отделе до 30–35%; В – стеноз правой коронарной артерии в проксимальном отделе до 35–40%.

- **Рисунок 2.** Ангиограмма брахиоцефальных артерий пациента П., 41 год
- **Figure 2.** Angiogram of the brachiocephalic arteries of patient P., 41 years old



А – стеноз внутренней сонной артерии справа в проксимальном отделе до 30–35%; В – стеноз внутренней сонной артерии слева в проксимальном отделе до 30%.

При отслеживании ЭКГ в последующем в стандартных отведениях, в отведениях по Слопаку, в правых грудных отведениях ритм синусовый, данных об остром нарушении коронарного кровотока не выявлено. Тропонин I в динамике 106 нг/л.

Сохранялись ноющие боли в левой половине грудной клетки слабой интенсивности без связи с физической нагрузкой по типу висцеро-кардиального рефлекса. Изменения тропонинового теста были расценены как неспецифические на фоне активно текущего ЯК.

При активном опросе кардиолога пациент вспомнил, что в последние 2,5 года при ходьбе появлялась общая слабость, временами легкая нехватка воздуха, за счет чего снижал темп ходьбы, но лимита на ходьбу не отмечал, поэтому выявленная диастолическая дисфункция левого желудочка была расценена как проявление сердечной недостаточности.

Выставлен диагноз «ИБС, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса 62%, функциональный класс I; дислипидемия IIIA типа + гипохолестеринемия; атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий».

Пациент получал лечение бета-адреноблокаторами, статинами, дезагрегантами, была продолжена терапия месалазином, преднизололом, ферментными препаратами, антисекреторами. После введения нагрузочной дозы дезагрегантов (клопидогрел 600 мг) перед проведением КАГ возобновился частый жидкий стул до 7–8 раз в сутки с примесью алой крови, вновь появились схваткообразные боли в животе перед дефекацией. Для дальнейшего лечения ЯК пациент переведен в гастроэнтерологическое отделение Республиканской клинической больницы, где было рекомендовано проведение стресс-эхокардиографии при возобновлении болевого синдрома в груди на фоне проводимой терапии.

В связи с отсутствием достижения клинической ремиссии на фоне приема глюкокортикоидов, их негативным влиянием на сердечно-сосудистые события, наличием значимого атеросклеротического поражения коронарных и брахиоцефальных сосудов, необходимостью постоянного приема дезагрегантов пациенту был проведен подбор генно-инженерной биологической терапии, инициирована терапия ингибитором интерлейкина 12/23 – устекинумабом. Терапия статинами, бета-адреноблокаторами была продолжена, прием дезагрегантов временно прекращен до достижения клинической ремиссии.

Через неделю частота стула снизилась до 3–4 раз в сутки, выделение крови и слизи прекратилось, болевой синдром купирован, пациент выписан под наблюдение участкового терапевта, кардиолога. При госпитализации в гастроэнтерологическое отделение через 8 нед. для введения поддерживающей дозы устекинумаба диагностирована клиническая ремиссия ЯК (фекальный кальпротектин 143 мкг/г), в липидограмме отмечалось увеличение уровня ХС-ЛПВП до 1 ммоль/л, снижение ХС-ЛПНП до 1,42 ммоль/л, чувство нехватки воздуха при ходьбе, боли в груди пациент не отмечал.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении клинические проявления острого коронарного синдрома развились у молодого мужчины без выраженных традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Учитывая положительный тропониновый тест, который не позволял достоверно исключить острое нарушение коронарного кровотока даже на фоне отсутствия типичной ЭКГ-динамики, была проведена экстренная КАГ. Хотя она и не выявила участки критической обструкции коронарного русла, тем не менее был диагностирован значимый преждевременный атеросклероз коронарных сосудов, а мультифокальность поражения подтверждалась признаками двустороннего стеноза ВСА. Возникновение кардиального болевого синдрома в данном клиническом примере при отсутствии гемодинамически значимого стенозирования коронарного русла может быть объяснено не только висцеро-кардиальными рефlekсами, но и возможным наличием микрососудистой дисфункции на фоне хронического воспаления и тяжелой атаки ЯК. Стоит отметить, что микрососудистая дисфункция – это первичная дисфункция мелких коронарных артерий (менее 500 мкм в диаметре), характеризующаяся снижением резерва коронарного кровотока, которая может вызывать болевой синдром по типу микроваскулярной стенокардии [12]. Независимо от точной причины обнаруженные изменения позволили своевременно реклассифицировать риск ССО для данного пациента от умеренного до очень высокого. Учитывая полученные данные, пациенту была своевременно назначена терапия статинами для замедления прогрессирования атеросклероза, бета-адреноблокаторами для коррекции микрососудистой дисфункции. Наибольшую сложность представлял подбор патогенетической биологической терапии ЯК бионаивному пациенту с доказанной микрососудистой дисфункцией и дислипидемией. Учитывался профиль безопасности имеющихся в арсенале гастроэнтеролога биологических препаратов, позволяющий при этом достигнуть долгосрочной ремиссии со стойким снижением активности иммунного воспалительного процесса в кишечнике и системной воспалительной реакции в целом как основного звена атерогенеза [37].

По данным литературы как индукционная, так и поддерживающая доза препарата устекинумаб не изменяет липидный профиль пациента, не усиливает относительную дислипидемию за счет снижения ХС-ЛПВП и не увеличивает количество атерогенных липидов плазмы крови в отличие от системных глюкокортикоидов и ингибиторов янус-киназ [38]. Устекинумаб характеризуется устойчивым пролонгированным снижением концентрации С-реактивного белка в течение периода поддерживающей терапии на фоне всех рекомендованных режимов дозирования [39]. При этом С-реактивный белок как маркер системного воспаления имеет на данный момент максимально доказанную прогностическую значимость в определении вероятности

сердечно-сосудистых событий [40]. При итоговом объединенном анализе долгосрочных данных по безопасности устекинумаба на протяжении 5 лет при БК и 4 лет – при ЯК [40] не выявлено увеличение частоты как общего количества нежелательных реакций, так и нежелательных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистого заболевания) по сравнению с плацебо. Все это позволяет выбирать устекинумаб как наиболее безопасную и эффективную терапевтическую опцию для пациентов с ВЗК и высоким ССР. Также важно отметить, что профиль безопасности устекинумаба сопоставим у молодых пациентов и пациентов старше 60 лет, что становится крайне важным в связи с появлением большого количества возрастных пациентов с ВЗК, у которых значимость профилактики ССО крайне актуальна [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратификация и оценка риска ССО при ВЗК, поиск доступных и ранних предикторов и маркеров ССР, несомненно, требуют дальнейшего долгосрочного изучения для разработки эффективных методов первичной профилактики ССЗ у пациентов данной группы. Однако накопленные данные уже сейчас могут помочь персонализированно и более тщательно подходить к выбору противовоспалительной терапии, объему и своевременности необходимого дообследования для возможно более раннего выявления ССО, особенно у пациентов с частыми и тяжелыми обострениями ЯК.



Поступила / Received 23.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2023

Принята в печать / Accepted 11.09.2023

Список литературы / References

- Nguyen NH, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Infections and Cardiovascular Complications are Common Causes for Hospitalization in Older Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):916–923. <https://doi.org/10.1093/ibd/izx089>.
- Lazou A, Ikonomidis I, Bartekova M, Benedek T, Makavos G, Palioura D et al. Chronic inflammatory diseases, myocardial function and cardioprotection. *Br J Pharmacol*. 2020;177(23):5357–5374. <https://doi.org/10.1111/bph.14975>.
- Zanolli L, Inserra G, Castellino P. Increased cardiovascular risk in subjects with a low prevalence of classic cardiovascular risk factors: The inflammatory bowel disease paradox. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(8):705–706. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.04.001>.
- Verdugo-Meza A, Ye J, Dadlani H, Ghosh S, Gibson DL. Connecting the Dots Between Inflammatory Bowel Disease and Metabolic Syndrome: A Focus on Gut-Derived Metabolites. *Nutrients*. 2020;12(5):1434. <https://doi.org/10.3390/nu12051434>.
- Лищинская АА, Князев ОВ, Каграманова АВ, Дудина ГА, Сабельникова ЕА, Ли ИА и др. Частота и факторы риска тромбозомболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):172–179. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201367>.
- Lishchinskaya AA, Knyazev OV, Kagramanova AV, Dudina GA, Sabelnikova EA, Li IA et al. Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):172–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201367>.
- Gala D, Newsome T, Roberson N, Lee SM, Thekkanal M, Shah M et al. Thromboembolic Events in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Overview. *Diseases*. 2022;10(4):73. <https://doi.org/10.3390/diseases10040073>.
- Faye AS, Lee KE, Dodson J, Chodosh J, Hudesman D, Remzi F et al. Increasing rates of venous thromboembolism among hospitalised patients with inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(7):1157–1167. <https://doi.org/10.1111/apt.17162>.
- Qu C, Cao J, Liu K, Tan B, Zhu C, Li K, Qu L. Crohn's Disease Complicated With Extensive Thrombosis of Limbs and Mesenteric Arteries: A Case Report and Literature Review. *Ann Vasc Surg*. 2019;58:382.e15–382.e19. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.12.079>.
- Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death – a Danish nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e56944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056944>.
- Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1607–1615.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.031>.
- Pepe M, Cecere A, DAlessandro P, Fumarola F, Ciccone MM, Marchese A et al. Massive stent thrombosis during active ulcerative colitis: the tricky balance between manifest hemorrhagic and concealed thrombotic risk. *Clin Exp Med*. 2018;18(4):481–485. <https://doi.org/10.1007/s12038-018-0522-5>.
- Panico C, Condorelli G. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Cardiovascular Comorbidities in Chronic Inflammatory Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):254–270. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8624-5>.
- Choi YJ, Choi EK, Han KD, Park J, Moon I, Lee E et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol*. 2019;25(22):2788–2798. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2788>.
- Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G, Favero GD, Roncon L. Atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;76:120–122. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.029>.
- Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1231–1241. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1231>.
- Bigeh A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(8):463–469. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.10.001>.
- Gravina AG, Dallio M, Masarone M, Rosato V, Aglitti A, Persico M et al. Vascular Endothelial Dysfunction in Inflammatory Bowel Diseases: Pharmacological and Nonpharmacological Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2568569. <https://doi.org/10.1155/2018/2568569>.
- Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer NA, Leiper FC, Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3026. <https://doi.org/10.3390/jcm9093026>.
- Babaeva GK, Babaev ZO. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):12–16. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32439>.
- Babaeva GK, Babaev ZM. Frequency of detection of some markers of endothelial dysfunction in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(4):12–16. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32439>.
- Магрук МА, Мосикян АА, Бабенко АЮ. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. *Российский кардиологический журнал*. 2019;12(12):148–152. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-148-152>.
- Magruk MA, Mosikyan AA, Babenko AYU. Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising areas. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;12(12):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-148-152>.
- Миронова ОЮ, Исайкина МА, Хасиева СА. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1533–1538. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201225>.
- Mironova OI, Isaikina MA, Khasieva SA. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(12):1533–1538. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201225>.
- Гриневиц ВБ, Радченко ВГ. Микробиота кишечника и метаболический синдром. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11):11–19. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>.
- Grinevich VB, Radchenko VG. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>.
- Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Surmiak M, Magierowski M, Sliwowski Z et al. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Biomolecules*. 2019;9(12):780. <https://doi.org/10.3390/biom9120780>.
- Mitchell NE, Harrison N, Junga Z, Singla M. Heart Under Attack: Cardiac Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2322–2326. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy157>.
- Grillo TG, Silveira CFDSMP, Quaglio AEV, Dutra RM, Baima JP, Bazan SGZ, Sasaki LY. Acute heart failure as an adverse event of tumor necrosis factor inhibitor therapy in inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World J Cardiol*. 2023;15(5):217–228. <https://doi.org/10.4330/wjc.v15.i5.217>.

26. Konstantinou CS, Korantzopoulos P, Fousekis FS, Katsanos KH. Inflammatory bowel disease and atrial fibrillation: a contemporary overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023;35(7):695–701. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002562>.
27. Gawałko M, Balsam P, Lodziński P, Grabowski M, Krzowski B, Opolski G, Kosiuk J. Cardiac Arrhythmias in Autoimmune Diseases. *Circ J.* 2020;84(5):685–694. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0705>.
28. Mubasher M, Syed T, Hanafi A, Yu Z, Yusuf I, Abdullah AS et al. An Investigation into the Association Between Inflammatory Bowel Disease and Cardiac Arrhythmias: An Examination of the United States National Inpatient Sample Database. *Clin Med Insights Cardiol.* 2020;14:1179546820955179. <https://doi.org/10.1177/1179546820955179>.
29. Cheng CY, Baritussio A, Giordani AS, Illiceto S, Marcolongo R, Caforio ALP. Myocarditis in systemic immune-mediated diseases: Prevalence, characteristics and prognosis. A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103037. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103037>.
30. Giordani AS, Candelora A, Fiacca M, Cheng C, Barberio B, Baritussio A et al. Myocarditis and inflammatory bowel diseases: A single-center experience and a systematic literature review. *Int J Cardiol.* 2023;376:165–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.071>.
31. Patel RS, Rohit Reddy S, Llukmani A, Hashim A, Haddad DR, Patel DS et al. Cardiovascular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Pathogenesis and Management of Pericarditis. *Cureus.* 2021;13(3):e14010. <https://doi.org/10.7759/cureus.14010>.
32. Taha ME, Abdalla A, Al-Khafaji J, Malik S. Mesalamine-Induced Myopericarditis: A Case Report and Literature Review. *Cardiol Res.* 2019;10(1):59–62. <https://doi.org/10.14740/cr820>.
33. Shah-Khan SM, Shah-Khan SM, Alqahtani F, Kupec JT. Increasing Rates of Infective Endocarditis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Cureus.* 2020;12(2):e6919. <https://doi.org/10.7759/cureus.6919>.
34. Garcia-Pena A, Ibarrola J, Navarro A, Sadaba A, Tiraplegui C, Garaikoetxea M et al. Activation of the Interleukin-33/ST2 Pathway Exerts Deleterious Effects in Myxomatous Mitral Valve Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2310. <https://doi.org/10.3390/ijms22052310>.
35. De Almeida Martins C, Caon AER, Facanali CBG, Sobrado CW, Nahas SC, Pereira RMR et al. Coexistence of Takayasu's Arteritis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;8831867. <https://doi.org/10.1155/2021/8831867>.
36. Weissman S, Sinh P, Mehta TI, Thaker RK, Derman A, Heiberger C et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020;11(5):104–113. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v11.i5.104>.
37. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, van der Woude CJ, de Vries AC. Lipid Changes After Induction Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Effect of Different Drug Classes and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(4):531–538. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac100>.
38. Colombel JF, Sands BE, Gasink C, Yeager B, Adedokun OJ, Izanec J et al. Evolution of Symptoms After Ustekinumab Induction Therapy in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;S1542-3565(23)00499-8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.06.014>.
39. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557–1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021993>.
40. Casas-Deza D, Lamuela-Calvo LJ, Gomollón F, Arbonés-Mainar JM, Caballó B, Gisbert JP et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Patients with Crohn's Disease: Real World Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2023;17(1):83–91. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac108>.
41. Lambin T, Faye AS, Colombel JF. Inflammatory Bowel Disease Therapy and Venous Thromboembolism. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020;18(3):462–475. <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00304-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.В. Тарасова, Н.Ю. Кучерова, Ю.В. Цыганова

Подбор и анализ клинического случая – Л.В. Тарасова

Написание текста – Н.Ю. Кучерова

Обзор литературы – Н.Ю. Кучерова, Ю.В. Цыганова

Перевод на английский язык – Н.Ю. Кучерова, Ю.В. Цыганова

Редактирование – Л.В. Тарасова, Н.Ю. Кучерова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Тарасова

Contribution of authors:

Concept of the article – Larisa V. Tarasova, Nadezhda Yu. Kucherova, Yulia V. Tsyganova

Selection and analysis of a clinical case - Larisa V. Tarasova

Text development – Nadezhda Yu. Kucherova

Literature review – Nadezhda Yu. Kucherova, Yulia V. Tsyganova

Translation into English – Nadezhda Yu. Kucherova, Yulia V. Tsyganova

Editing – Larisa V. Tarasova, Nadezhda Yu. Kucherova

Approval of the final version of the article – Larisa V. Tarasova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; заведующая гастроэнтерологическим отделением, Республиканская клиническая больница; 428018, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 9; tlarisagast18@mail.ru

Кучерова Надежда Юрьевна, аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-кардиолог консультативной поликлиники, Республиканский кардиологический диспансер; 428020, Россия, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 29А; nadezda_kan@mail.ru

Цыганова Юлия Вадимовна, старший преподаватель кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; aj_00001@mail.ru

Information about the authors:

Larisa V. Tarasova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia; Head of the Gastroenterology Department, Republic Clinical Hospital; 9, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428018, Russia; tlarisagast18@mail.ru

Nadezhda Yu. Kucherova, Postgraduate Student of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia; Cardiologist at the Advisory Clinic, Republic Cardiology Dispensary; 29A, Gladkov St., Cheboksary, 428020, Russia; nadezda_kan@mail.ru

Yulia V. Tsyganova, Senior Lecturer of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia; aj_00001@mail.ru

Развитие инфекционного эндокардита аортального клапана у 85-летнего мужчины вследствие транслокации кишечной флоры

Д.Л. Бровин^{1✉}, dbrovin@groupmmc.ru, Д.В. Кулешова¹, О.Ф. Дементьева¹, К.Н. Маликов¹, Д.А. Долгушев¹, В.П. Серeda^{1,2}

¹ Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – инфекционно-воспалительное заболевание эндокарда, которое ассоциируется с высокой частотой развития осложнений и смертностью. Пожилые люди – наиболее уязвимая возрастная группа пациентов для развития ИЭ. Инфекционный эндокардит, ассоциированный с *E. coli*, является редко встречающейся патологией, что связано как с особенностями самого микроорганизма, так и с состоянием иммунной системы человека. Однако в последние годы заболеваемость ИЭ, ассоциированным с *E. coli*, в группе пожилых пациентов стала увеличиваться. Представляется актуальной переоценка показаний к антибиотикопрофилактике у отдельных категорий пациентов, в том числе старшей возрастной группы, с неочевидным, но повышенным риском ИЭ. В представленном клиническом случае у 85-летнего мужчины без серьезной сопутствующей патологии после подготовки и проведения гастро- и колоноскопии развился ИЭ аортального клапана, который был ассоциирован с *E. coli*. Несмотря на то что пациент не относился к категории повышенного риска ИЭ, у него были предпосылки для развития ИЭ (снижение иммунитета, бактериемия, склеродегенеративные изменения клапанного аппарата сердца), которые смогли реализоваться в генерализованный инфекционный процесс. На фоне проведенной антибактериальной терапии достигнуто улучшение состояния пациента, регресс инфекционных вегетаций на клапане сердца. Повторные посевы крови были отрицательные. При планировании эндоскопических исследований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов групп риска (пожилой возраст, снижение иммунного статуса и минимальные склеродегенеративные изменения клапанов сердца) целесообразно рассматривать назначение антибактериальной профилактики. Выработка четких алгоритмов по ее назначению требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: пожилые пациенты, аортальный клапан, *E. coli*, бактериальная транслокация, слабительные средства, колоноскопия

Для цитирования: Бровин ДЛ, Кулешова ДВ, Дементьева ОФ, Маликов КН, Долгушев ДА, Серeda ВП. Развитие инфекционного эндокардита аортального клапана у 85-летнего мужчины вследствие транслокации кишечной флоры. *Медицинский совет*. 2023;17(18):160–165. <https://doi.org/10.21518/ms2023-390>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infective endocarditis of the aortic valve in an 85-year-old man due to translocation of the intestinal flora

Dmitry L. Brovin^{1✉}, dbrovin@groupmmc.ru, Daria V. Kuleshova¹, Olga F. Dementeva¹, Kirill N. Malikov¹, Dmitrii A. Dolgushev¹, Vitaliy P. Sereda^{1,2}

¹ Group of Companies “My Medical Center”; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Infective endocarditis (IE) is an infectious and inflammatory disease of the endocardium that is associated with a high incidence of complications and mortality. Elderly patients are the most vulnerable age group for the IE. Infective endocarditis caused by *E. coli* is a rare disease due to both bacteria life-cycle and human immune system protection. Nevertheless, recent years the incidence of IE associated with *E. coli* has been increasing in the group of elderly patients. It seems important to reassess the indications for antibiotic prophylaxis in certain categories of patients (including the elderly patients with an unobvious but increased risk of IE). This clinical case demonstrates a native valve endocarditis caused by *E. coli* developed after bowel preparation with osmotic laxatives and endoscopic procedure in an 85 year-old male without significant chronic diseases. Despite the fact that the patient did not belong to the category of increased risk of IE, he had the predisposing conditions for the development of IE (weakened immune system, bacteremia, heart valve sclerosis), that realized in the active manifest disease. Treatment with antibiotics led to an improvement in the patient's condition and regression of infectious vegetations on the valve. Repeat blood cultures were negative. When planning endoscopic procedure for patients at risks (elderly person, weakened immune system, minimal aortic valve lesions), antibacterial prophylaxis should be considered. Additional research is required to develop clear algorithms for antibacterial prophylaxis.

Keywords: elderly patients, aortic valve, *E. coli*, bacterial translocation, laxatives, colonoscopy

For citation: Brovin DL, Kuleshova DV, Dementeva OF, Malikov KN, Dolgushev DA, Sereda VP. Infective endocarditis of the aortic valve in an 85-year-old man due to translocation of the intestinal flora. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):160–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-390>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кишечник человека представляет собой сложный многокомпонентный и полифункциональный барьер, состоящий из слизистого слоя, энтероцитов, иммунокомпетентных клеток, эндотелия капилляров и других клеток, обеспечивающих процессы всасывания питательных веществ и защиту от попадания в кровотоки микроорганизмов и их токсинов [1]. Отдельным самостоятельным компонентом кишечного барьера являются бактерии-комменсалы, в норме обитающие в кишечнике человека (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* и др.). Эти бактерии активно взаимодействуют с клетками кишечника, участвуя в пищеварении и синтезе водорастворимых витаминов, осуществляя иммунную и метаболическую функции [2, 3]. Нарушение гомеостаза между бактериями и кишечным барьером может привести к транслокации кишечной флоры (ТКФ) в кровотоки и развитию септических осложнений. Чаще всего ТКФ происходит при тяжелых патологических процессах: шок, ожоговая болезнь, тяжелые травмы и обширные хирургические вмешательства [4]. Также ТКФ может происходить при различных инвазивных медицинских вмешательствах, например при эндоскопических исследованиях ЖКТ [5, 6]. Как правило, при гастро- и колоноскопии транзиторная бактериемия не приводит к возникновению серьезных патологических состояний и не требует профилактической антибиотикотерапии¹, однако в клинической практике встречаются случаи развития септических осложнений даже после проведения эндоскопических исследований ЖКТ. Каждый такой случай требует подробного анализа для определения групп повышенного риска септических осложнений с целью разработки персонализированных рекомендаций по их профилактике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 85 лет без значимой хронической соматической патологии поступил в терапевтическое отделение стационара ООО «ММЦ» с целью подготовки и проведения гастро- и колоноскопии в рамках онкоскрининга (период госпитализации 06.07.2022–25.07.2022).

В 2020 г. по результатам комплексного обследования пациенту был установлен диагноз хронического НР-ассоциированного, атрофического гастрита и дивертикулеза сигмовидной кишки. Эпизодов дивертикулита в анамнезе не было. Также у пациента были выявлены незначительно выраженная тромбоцитопения ($146 \cdot 10^9/\text{л}$), дистальная сенсомоторная полинейропатия нижних

конечностей, ассоциированная с дефицитом цианкобаламина и фолиевой кислоты. Данных по наличию сахарного диабета не получено. В результате проведенного обследования в 2020 г. убедительных данных в пользу злокачественного онкологического процесса какой-либо локализации, глистной инвазии и других причин дефицита цианкобаламина и фолиевой кислоты у пациента выявлено не было. Дефицит витаминов трактовался в рамках атрофического гастрита. Также были установлены гемодинамически незначимый атеросклероз брахиоцефальных артерий, дислипидемия 2а типа по Фредриксону (уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – $3,01$ ммоль/л), доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

После выписки из стационара пациент нерегулярно получал терапию препаратами цианкобаламина и фолиевой кислоты. По поводу дислипидемии принимал розувастатин в дозировке 10 мг в сут. без достижения целевого значения холестерина липопротеинов низкой плотности.

С 2020 по 2022 г. пациент чувствовал себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращался. За 6 мес. до госпитализации инвазивных процедур, внутривенных инъекций, лечения у стоматолога не было. Инфекционными заболеваниями не болел. Новую коронавирусную инфекцию COVID-19 и другие вирусные инфекции не переносил. Вакцинация и ревакцинация от COVID-19 (вакцина «Спутник V») была в 2021 г.

В анамнезе жизни пациента – без особенностей. Хронические интоксикации отрицал.

При поступлении состояние пациента было удовлетворительным, предъявлял жалобы на незначительно выраженную общую слабость.

В объективном статусе клинически значимых отклонений от нормы не выявлено. Рост – 164 см, масса тела – 57 кг, ИМТ – $21,2$ кг/м².

Диагностическая оценка

В результате лабораторного обследования при поступлении в стационар в клиническом анализе крови определялась нормохромная анемия легкой степени тяжести (Hb 125 г/л (норма 126–174 г/л)), тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $141 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма 150–400 $\cdot 10^9/\text{л}$)), которые трактовались в рамках дефицита цианкобаламина – 129 пг/мл (норма 208–963,5 пг/мл). Данных в пользу железодефицита получено не было (железо сыворотки крови 19,2 мкмоль/мл (норма 5,5–25,8 мкмоль/л)), уровень фолиевой кислоты был на нижней границе нормы – 6,0 нг/мл (норма 6–39 нг/мл).

В биохимическом анализе крови отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации до 59,9 мл/мин/1,73 м², остальные показатели в норме. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в норме. В общем анализе мочи клинически

¹ Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/54_2.

значимых изменений не выявлено. Результаты обследования на аутоиммунный гастрит: повышенный титр антител к париетальным клеткам желудка (титр 2560 Е/мл (норма <40 Е/мл)), сниженный уровень пепсиногена (5,3 нг/мл (норма >70 нг/мл)). Эти данные подтверждают аутоиммунный патогенез гастрита. Антитела к внутреннему фактору Касла в норме (1,3 е/мл (норма 0–6 е/мл)).

Результаты инструментального обследования: электрокардиограмма – без патологии, результаты эхокардиографии (ЭХОКГ): полости сердца не расширены, минимальные склеродегенеративные изменения в виде уплотнения створок аортального клапана и митрального клапана. В остальном – без патологии. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости: КТ-признаки единичных участков эмфиземы обоих легких, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости клинически значимой патологии не выявлено.

Подготовка к гастро- и колоноскопии проходила по стандартной вечерне-утренней схеме: легкий обед и ужин, прием слабительного препарата (натрия сульфат безводный, магния сульфата гептагидрат, калия сульфат). 07.07.2022 через 1 час после приема первой дозы препарата у пациента повысилась температура тела до 37,8 °С, появилась головная боль. При этом катаральных явлений, болевого синдрома какой-либо локализации, дизурии не отмечалось, явной причины повышения температуры тела не выявлено. Температура тела нормализовалась самостоятельно.

Утром следующего дня были оценены анализы крови: в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов в норме (лейкоциты $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$ (норма $4–10 \cdot 10^9/\text{л}$)), палочкоядерного сдвига не выявлено. В биохимическом анализе крови определялся умеренно повышенный уровень СРБ (до 11,6 мг/л) (рис. 1). Далее было проведено эндоскопическое исследование ЖКТ в условиях внутривенной анестезии раствором пропофола 1% 250 мг.

По данным видеоэзофагогастродуоденоскопии: эритематозная гастропатия с атрофией и кишечной метаплазией (анацидное состояние). По результатам биопсии 1, 2, 3 – по OLGA – атрофия, кишечная метаплазия; 4 – полип

ректосигмоида толстой кишки. Гистологическое исследование: хронический диффузный гастрит с умеренным воспалительным компонентом и слабой активностью, участками эпителия регенераторного типа, умеренным атрофическим компонентом, очаговой распространенной полной и неполной кишечной метаплазией эпителия. Нр-обсеменение (-). По классификации OLGA – 3-я стадия, 2-я степень.

По результатам видеокколоноскопии: эпителиальное образование ректосигмоидного отдела толстой кишки (результат гистологического исследования – тубулярно-сосочковая аденома толстой кишки). Дивертикулез сигмовидной кишки без признаков дивертикулита. Комбинированный геморрой. Исследование перенес удовлетворительно.

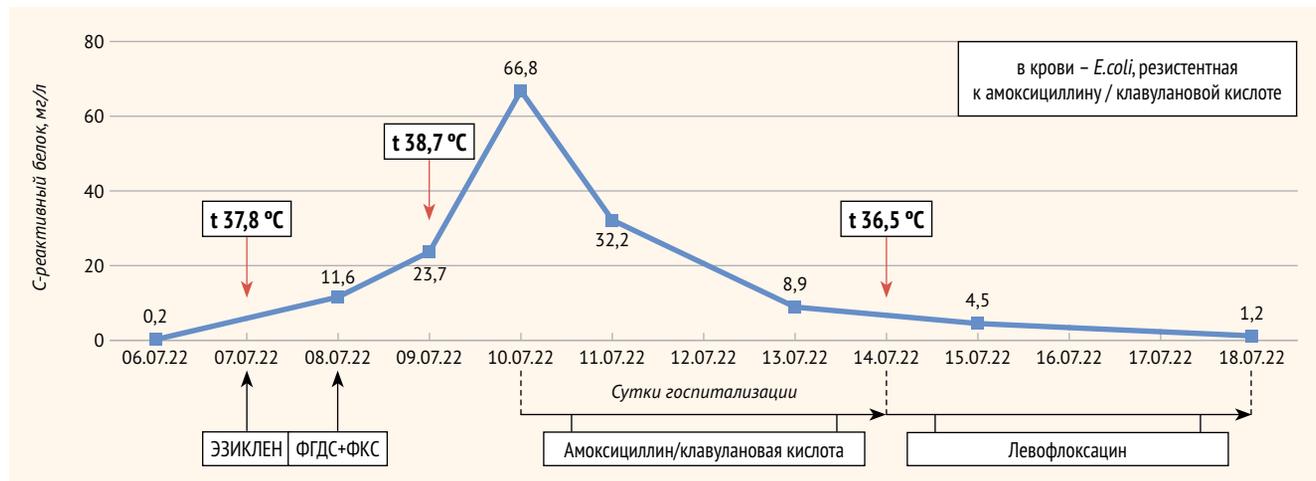
09.07.2022, через 2 дня после эндоскопического исследования, у пациента зарегистрировано повышение температуры тела до 38,7 °С без каких-либо дополнительных жалоб. В этот день отмечено повышение СРБ 11,6 – >23,7 мг/л (рис. 1), в клиническом анализе крови – без существенной отрицательной динамики. Температура тела в вечернее время снижалась самостоятельно.

С целью поиска очагов инфекции пациент дообследован: в общем анализе мочи, копрограмме – без патологии. По данным УЗИ брюшной полости, почек, КТ грудной полости, рентгенологического исследования пазух носа, осмотра лор-врача, хирурга – очагов инфекционного процесса не выявлено. По результатам ортопантограммы и осмотра стоматолога выявлен хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени, 13-й, 22-й, 23-й зубы – хронический гранулирующий периодонтит.

10–11.07.2022 при дальнейшем контроле анализов крови: уровень СРБ повысился до 66,8 мг/л (рис. 1), выявлен повышенный уровень прокальцитонина крови 8,95 нг/мл (норма <0,05 нг/мл), появился палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле до 17% (норма 0–6%).

С целью исключения инфекции кровотока, инфекционного эндокардита пациенту выполнен посев крови на флору, транспищеводное эхокардиографическое исследование (ТП-ЭХОКГ). По результатам посева крови в двух флаконах выявлена *E. coli*, а по данным ТП-ЭХОКГ

- **Рисунок 1.** Динамика уровня С-реактивного белка, температуры тела у пациента в стационаре
- **Figure 1.** Trends of change in C-reactive protein level in the hospital patient



(6-й день после первого эпизода лихорадки – 13.07.2022): на правой коронарной створке аортального клапана со стороны выносящего тракта левого желудочка выявлено высокоподвижное нитевидное гиперэхогенное образование длиной до 6 мм (рис. 2). С учетом клинической картины данное образование трактовалось как бактериальная вегетация.

Терапевтическая оценка

Принимая во внимание проведенное эндоскопическое исследование с выполнением биопсии полипа, рост маркеров воспаления и наличие интоксикационного синдрома, с 10.07.2022 мы начали эмпирическую антибактериальную терапию препаратом амоксициллин / клавулановая кислота 1200 мг, внутривенно – 3 раза в сут. На этом фоне отмечалось снижение температуры тела, снижение маркеров воспаления крови, купирование синдрома интоксикации.

С учетом результатов посева крови, антибиотикограммы (*E.coli*, резистентная к амоксициллину / клавулановой кислоте) произведена смена антибиотикотерапии: назначен препарат левофлоксацин 500 мг 2 раза в сут. внутривенно, на фоне приема которого отмечена стойкая нормализация температуры тела, дальнейший регресс палочкоядерного сдвига, снижение уровня СРБ и прокальцитонина крови до нормальных значений. Контрольный посев крови (21.07.2022) роста не выявил.

Исход госпитализации

По результатам контрольной ТП-ЭХОКГ (23.07.2022, через 10 дней после первого исследования) – регресс изменений на аортальном клапане, вегетации убедительно не визуализированы, нарастания клапанной дисфункции выявлено не было. Пациент выписан на амбулаторный этап лечения под динамическое наблюдение кардиолога с рекомендациями продолжить прием левофлоксацина в таблетках еще в течение 4 нед. до общего курса антибиотикотерапии в 6 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае демонстрируется развитие ИЭ аортального клапана сердца, ассоциированного с *E. coli*, на фоне транслокации кишечной микрофлоры после подготовки и проведения гастроинтестинальной колоноскопии. Инфекционный эндокардит, вызванный данным микроорганизмом, встречается достаточно редко, а предрасполагающие к его развитию факторы до настоящего времени до конца не изучены.

По данным различных авторов, встречаемость ИЭ, ассоциированного с *E. coli*, составляет около 0,51% [7, 8], что может быть связано с низкой адгезивной способностью к эндокарду *E. coli*, а также тем фактом, что у человека в норме имеется защитный титр антител к данному микроорганизму [9]. Описанные в литературе случаи ИЭ, вызванные *E. coli*, чаще всего встречались у пациентов со сниженной иммунной защитой: сахарный диабет [10], алкоголизм [11], прием иммуносупрессивной терапии [12]. У нашего пациента были условия для снижения иммунной защиты: пожилой возраст и дефицит

● **Рисунок 2.** Результаты трансопищеводного эхокардиографического исследования. Вегетация на правой коронарной створке показана стрелкой

● **Figure 2.** Transesophageal echocardiographic study. Vegetation on the right coronary cuspidal (shown by arrow)



цианкобаламина. В исследовании J. Nikolich-Zugich установлено, что старение организма ассоциировано со снижением адаптивного и врожденного иммунитета [13], а в исследовании J. Tamura et al. было показано, что дефицит витамина B12 приводит к снижению количества лимфоцитов и нарушению активности НК-клеток [14]. В качестве признаков неочевидного дисбаланса в иммунной системе нашего пациента можно выделить генерализованный пародонтит и аутоиммунный гастрит.

Следующее условие развития ИЭ, которое наблюдалось у пациента, – бактериемия. Известно, что при колоноскопии встречается ТКФ и ее частота составляет от 0 до 25% [5, 6]. Намного реже встречается ТКФ при подготовке слабительными препаратами. На портале PubMed 2022 г. описаны единичные случаи ТКФ при приеме слабительных препаратов. Так, T. Yumoto et al. в 2017 г. описали случай развития септического шока, ассоциированного с *Citrobacter braakii*, у 75-летнего мужчины после подготовки полиэтиленгликолем [15], а Cory J. Darrow et al. в 2014 г. сообщили о развитии септического осложнения, вызванного *E. coli*, у 8-летнего пациента, которому проводилось лечение функционального запора раствором полиэтиленгликоля [16]. Не исключено, что прием слабительного препарата для очищения кишечника может приводить к микротравматизации слизистой кишечника и транслокации флоры в кровотоки.

Интересным представляется тот факт, что у человека с увеличением возраста может меняться состав кишечной микробиоты, характеризующийся снижением «благоприятной» и увеличением условно-патогенной флоры [17]. Предпосылками для развития дисбаланса кишечной флоры, помимо пожилого возраста, у нашего пациента были дивертикулез кишечника [18], подготовка слабительными препаратами [19] и сама процедура колоноскопии [20]. Как было показано в исследовании K. Bereg et al., изменение кишечной микробиоты влияет на иммунную систему в кишечнике [21] и может приводить к снижению ее защитной функции, создавая дополнительные условия для ТКФ в кровотоки.

У нашего пациента после начала подготовки слабительным препаратом было отмечено повышение температуры тела. В аннотации к слабительному препарату

в разделе «общие расстройства и нарушения в месте введения» нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ случаев) встречается лихорадка. Причина гипертермии при приеме данного слабительного препарата в настоящее время не уточнена². Так как посев крови пациенту был выполнен после проведения эндоскопического исследования, однозначно ответить на вопрос, могло ли слабительное средство вызвать бактериемию у нашего пациента, нельзя. Однако с учетом данных литературы и того факта, что повышение температуры у пациента развилось после приема первой дозы слабительного препарата, такую вероятность полностью исключить не представляется возможным.

По данным N. Akuzawa et al. в 2018 г., чаще всего ТКФ возникала у пациентов на фоне мочевой инфекции [8], реже – при патологии ЖКТ. У нашего пациента по результатам обследования данных за инфекцию мочевыводящих путей не получено. Поэтому наиболее вероятным источником бактериемии был кишечник.

Еще одним условием, необходимым для развития ИЭ, является изменение морфологии клапанного аппарата сердца. По данным ультразвукового исследования сердца, которое было выполнено нашему пациенту перед эндоскопическим исследованием, грубой патологии клапанного аппарата сердца не выявлено. Вместе с тем по ЭХОКГ отмечались невыраженные признаки склерозирования аортального клапана с легкой аортальной регургитацией. Вероятно, данных изменений в сочетании со снижением иммунной защиты и бактериемией было достаточно для адгезии бактерий на эндокарде и развития ИЭ.

Остановившись на вопросах лечения ИЭ, следует отметить, что по данным клинических рекомендаций «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств», утвержденных Минздравом РФ в 2021 г., в схему лечения ИЭ, вызванного Гр-бактериями не – НАСЕК, рекомендовано включать антибиотики с бета-лактамым кольцом, аминогликозиды и в некоторых случаях фторхинолоны или ко-тримоксазол³. По данным N. Akuzawa et al., в лечении ИЭ чаще всего использовались бета-лактамы антибактериальные препараты (группа пенициллина, цефалоспорины, карбапенемы), фторхинолоны и аминогликозиды [8]. В представленном клиническом случае за время госпитализации пациент получал следующую антибактериальную терапию: амоксициллин / клавулановая кислота,

затем левофлоксацин. Решения по антибактериальной терапии, в том числе той, которая была рекомендована на амбулаторный этап лечения – левофлоксацин, принимались консилиумом с привлечением клинического фармаколога. С учетом положительной динамики состояния пациента, нормализации воспалительных маркеров в анализах крови, отрицательных результатов посева крови, положительной динамики по данным ТП-ЭХОКГ тактика в отношении антибактериальной терапии считалась адекватной. Принимая во внимание нормализацию температуры тела, динамику снижения уровня СРБ, можно признать эффективной терапию первой линии (амоксициллин / клавулановая кислота), несмотря на результаты антибиотикограммы. С учетом нормализации состояния пациента и отсутствия клинически значимой клапанной дисфункции прогноз в отношении здоровья и жизни пациента представляется благоприятным. По данным N. Akuzawa et al., чаще всего у пациентов с ИЭ, вызванных *E. coli*, развивались эмболические осложнения, сердечная недостаточность, абсцессы клапанных колец или миокарда [8]. На наш взгляд, таких тяжелых осложнений удалось избежать ввиду отсутствия у нашего пациента клинически выраженной сопутствующей патологии и тяжелого иммунодефицита, также благодаря раннему обнаружению бактериемии и вегетаций на клапанном аппарате сердца и своевременной адекватной антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отношении вероятности развития инфекционного эндокардита, ассоциированного с *E. coli*, особое значение представляет выявление пациентов неочевидных групп риска (пожилой возраст, снижение иммунного статуса и минимальные склеродегенеративные изменения клапанов сердца), которым будут проводиться инвазивные исследования, в том числе эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта. Приведенное клиническое наблюдение нацеливает на необходимость антибактериальной профилактики перед подготовкой к эндоскопическому исследованию у пациентов групп риска, а проведение дальнейших клинических исследований в этом направлении позволит уточнить необходимость антибактериальной профилактики у этой группы пациентов. 

Поступила / Received 09.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2023

Принята в печать / Accepted 01.06.2023

² Инструкция по применению лекарственного препарата эзиклен для медицинского применения. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d8c5c60-1292-46bf-b0ea-9a6b1d49727a.

³ Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/54_2.

Список литературы / References

- Zheng D, Zhou H, Wang H, Zhu Y, Wu Y, Li Q, Li T, Liu L. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles improve intestinal barrier function by restoring mitochondrial dynamic balance in sepsis rats. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):299. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02363-0>.
- Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, Fligou F, Maroulis I, Marangos M, Gogos CA. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection.* 2018;46(6):751–760. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1178-5>.
- Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2013;31(4):334–342. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.118870>.
- Подопригора ГИ, Кафарская ЛИ, Байнов НА, Шкопоров АН. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2015;(6):640–650. <https://doi.org/10.15690/vramn564>.
- Podoprigora GI, Kafarskaya LI, Baynov NA, Shkoporov AN. Bacterial Translocation from Intestine: Microbiological, Immunological and Pathophysiological Aspects. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;(6):640–650. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn564>.
- Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: part II, exogenous infections. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(6):695–711. <https://doi.org/10.1067/mge.2003.202>.
- Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):81–89. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.08.008>.

7. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):829–835. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002>.
8. Akuzawa N, Kurabayashi M. Native valve endocarditis due to *Escherichia coli* infection: a case report and review of the literature. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0929-7>.
9. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980–1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore).* 1993;72(2):90–102. <https://doi.org/10.1097/00005792-199303000-00003>.
10. Kim CJ, Yi JE, Kim Y, Choi HJ. Emphysematous endocarditis caused by AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(6):e9620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009620>.
11. Tsutsumi T, Hiraoka E, Kanazawa K, Akita H, Eron LJ. Diagnosis of *E. coli* tricuspid valve endocarditis: a case report. *Hawaii Med J.* 2010;69(12):286. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225584>.
12. Spaleniak S, Romejko-Ciepielewska K, Lubas A, Ryczek R, Niemczyk S. Infective endocarditis in the course of urosepsis *E. coli* ESBL(+) in a patient with Goodpasture's syndrome. *Kardiol Pol.* 2015;73(8):670. <https://doi.org/10.5603/KP.2015.0154>.
13. Nikolich-Zugich J. Author Correction: The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol.* 2018;19(10):1146. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0205-0>.
14. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, Saitoh T, Kurabayashi H, Naruse T. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(1):28–32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>.
15. Yumoto T, Kono Y, Kawano S, Kamoi C, Iida A, Nose M et al. *Citrobacter braakii* bacteremia-induced septic shock after colonoscopy preparation with polyethylene glycol in a critically ill patient: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0201-5>.
16. Darrow CJ, Devito JF. An occurrence of sepsis during inpatient fecal disimpaction. *Pediatrics.* 2014;133(1):e235–239. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2963>.
17. Cullender TC, Chassaing B, Janzon A, Kumar K, Muller CE, Werner JJ et al. Innate and adaptive immunity interact to quench microbiome flagellar motility in the gut. *Cell Host Microbe.* 2013;14(5):571–581. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.10.009>.
18. Barbara G, Scafoli E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut.* 2017;66(7):1252–1261. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312377>.
19. Nagata N, Tohya M, Fukuda S, Suda W, Nishijima A, Takeuchi F et al. Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome. *Sci Rep.* 2019;9(1):4042. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40182-9>.
20. Drago L, Toscano M, De Grandi R, Casini V, Pace F. Persisting changes of intestinal microbiota after bowel lavage and colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(5):532–537. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000581>.
21. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johnner C, Wekerle H, Krishnamoorthy G. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011;479(7374):538–541. <https://doi.org/10.1038/nature10554>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Д.Л. Бровин, Д.В. Кулешова

Написание текста – Д.Л. Бровин

Сбор и обработка материала – О.Ф. Дементьева, К.Н. Маликов

Редактирование – Д.В. Кулешова, Д.А. Долгушев, В.П. Середя

Contribution of authors:

Study concept and design – Dmitry L. Brovin, Daria V. Kuleshova

Text development – Dmitry L. Brovin

Collection and processing of material – Olga F. Dementeva, Kirill N. Malikov

Editing – Daria V. Kuleshova, Dmitrii A. Dolgushev, Vitaliy P. Sereda

Информация об авторах:

Бровин Дмитрий Львович, к.м.н., заведующий терапевтическим отделением стационара, врач-терапевт, кардиолог, Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А; <https://orcid.org/0000-0002-2394-9855>; dbrovin@groupmmc.ru

Кулешова Дарья Владимировна, врач-терапевт, кардиолог, заведующий стационаром, Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А; <https://orcid.org/0000-0001-9044-9511>; dkuleshova@groupmmc.ru

Дементьева Ольга Федоровна, врач-терапевт терапевтического отделения стационара, Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А; <https://orcid.org/0000-0002-0868-8941>; odementeva@groupmmc.ru

Маликов Кирилл Николаевич, врач ультразвуковой диагностики, Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А; <https://orcid.org/0000-0003-4896-1516>; kmalikov@groupmmc.ru

Долгушев Дмитрий Александрович, к.м.н., врач-кардиолог, главный врач, Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А; <https://orcid.org/0000-0002-2732-8079>; ddolgushev@groupmmc.ru

Середя Виталий Петрович, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, Группа компаний «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6 А; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>; seredavitaly@bk.ru

Information about the authors:

Dmitry L. Brovin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Physician, Cardiologist, Group of Companies "My Medical Center"; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2394-9855>; dbrovin@groupmmc.ru

Daria V. Kuleshova, Physician, Cardiologist, Head of Hospital, Group of Companies "My Medical Center"; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9044-9511>; dkuleshova@groupmmc.ru

Olga F. Dementeva, Therapist of the Therapeutic Department of the Hospital, Group of Companies "My Medical Center"; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0868-8941>; odementeva@groupmmc.ru

Kirill N. Malikov, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Group of Companies "My Medical Center"; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4896-1516>; kmalikov@groupmmc.ru

Dmitrii A. Dolgushev, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Chief Medical Officer, Group of Companies "My Medical Center"; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2732-8079>; ddolgushev@groupmmc.ru

Vitaliy P. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Inpatient Care, Group of Companies "My Medical Center"; 1/6, lit. A, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>; seredavitaly@bk.ru

Характеристика нутритивного статуса пациентов с хронической болезнью почек

С.В. Тишкина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8247-061X>, svet0810@gmail.com

В.С. Шеменкова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>, vshemenkova@mail.ru

Е.В. Константинова^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>, katekons@mail.ru

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Клиника персонализированной терапии MedEx; 121170, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 32, к. 1

Резюме

Хроническая болезнь почек – это персистирующее в течение 3 мес. и более поражение почек вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящим к дисфункции. Данная нозология является достаточно распространенной в современном мире, может прогрессировать и приводить к инвалидизации пациентов, снижению качества их жизни. Высоким остается и показатель летальности при данном заболевании. Около 3/4 пациентов с данной патологией имеют терминальную стадию процесса, для которой характерно развитие белково-энергетической недостаточности за счет уремии, мальнутриции, ацидоза и персистирующего воспалительного процесса, значимо ухудшающих прогноз. В настоящее время в имеющейся литературе представлено небольшое количество работ, посвященных данной проблеме, поэтому важной частью ведения пациентов с хронической болезнью почек (в особенности находящихся на гемодиализе) является оценка и коррекция нутритивного статуса. В статье освещены аспекты развития белково-энергетической недостаточности, возможные методы ее диагностики и коррекции. Частыми осложнениями хронической болезни почек также являются электролитные нарушения, в особенности гиперкалиемия и гиперфосфатемия. Коррекция этих состояний, в свою очередь, может приводить к развитию недостаточности витаминов и других микроэлементов. Согласно представленным в литературе исследованиям, состояние нутритивного статуса – это один из главных факторов, определяющих выживаемость и степень реабилитации пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, а также эффективность диализного лечения. Таким образом, знание врачом-клиницистом особенностей нутритивного статуса у данной группы пациентов позволяет улучшить прогноз и качество их жизни.

Ключевые слова: гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, гипопроteinемия, оценка нутритивного статуса, коррекция нутритивного статуса, мальнутриция, гиперкалиемия

Для цитирования: Тишкина СВ, Шеменкова ВС, Константинова ЕВ. Характеристика нутритивного статуса пациентов с хронической болезнью почек. *Медицинский совет*. 2023;17(18):166–174. <https://doi.org/10.21518/ms2023-392>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of nutritional status in patients with chronic kidney disease

Svetlana V. Tishkina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8247-061X>, svet0810@gmail.com

Victoria S. Shemenkova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>, vshemenkova@mail.ru

Ekaterina V. Konstantinova^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>, katekons@mail.ru

¹ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ MedEx Personalized Therapy Clinic; 32, Bldg. 1, Kutuzovsky Ave., Moscow, 121170, Russia

Abstract

Chronic kidney disease is kidney damage that persists for three months or more due to the action of various etiological factors, the anatomical basis of which is the process of replacement of normal anatomical structures with fibrosis, leading to its dysfunction. This nosology is quite common in the modern world; it can progress and lead to disability of patients and a decrease in their quality of life. The mortality rate for this disease also remains high. About 3/4 of patients with this pathology have a terminal stage of the process, which is characterized by the development of protein-energy deficiency (due to uremia, malnutrition, acidosis and persistent inflammatory process), which significantly worsens the prognosis. Currently, the available literature contains a small number of works devoted to this problem, therefore an important part of the management of patients with chronic kidney disease (especially those on hemodialysis) is the assessment and correction of nutritional status. In this article, the authors highlight aspects of the development of protein-energy malnutrition, its possible methods of diagnosis and correction. Electrolyte disturbances, especially hyperkalemia and hyperphosphatemia, are also common complications of chronic kidney disease. Correction of these conditions, in turn, can lead to the development of deficiency of vitamins and other

microelements. According to studies presented in the literature, nutritional status is one of the main factors determining the survival and degree of rehabilitation of patients on renal replacement therapy, as well as the effectiveness of dialysis treatment. Thus, a clinician's knowledge of the nutritional status of this group of patients can improve their prognosis and quality of life.

Keywords: hemodialysis, protein-energy deficiency, hyperproteinemia, nutritional status assessment, nutritional status correction, malnutrition, hyperkalemia

For citation: Tishkina SV, Shemenkova VS, Konstantinova EV. Characteristics of nutritional status in patients with chronic kidney disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(18):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-392>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий отмечается значительное увеличение распространенности хронической болезни почек (ХБП), которая становится важной не только медицинской, но и социальной проблемой: около 10% взрослого населения во всем мире страдают ХБП, и около 1,2 млн человек умирают от ХБП каждый год [1]. Предположительно к 2040 г. ХБП займет 5-е место в мире среди причин летального исхода [2].

Значительное количество пациентов с ХБП страдают терминальной стадией заболевания и получают заместительную почечную терапию, включая программный гемодиализ, который составляет до 89% всех случаев заместительной почечной терапии [1, 3]. В период с 2005 по 2014 г. число пациентов, находящихся на программном гемодиализе, увеличилось на 25% и составило более 2 млн чел. [4]. Примерно в это же время в Российской Федерации прирост пациентов, которым требовался программный гемодиализ, составил 76% [5]. Длительное проведение диализа может не только выводить из организма те метаболиты, которые не могут быть выведены из-за скомпрометированной функции почек, но и влиять на нутритивный (нутриционный) статус пациента. Распространенность нарушений нутриционного статуса у пациента с ХБП средней и тяжелой степени составляет 50% и более [6].

Нарушения питания и нутриционного статуса в популяции пациентов, страдающих ХБП и особенно находящихся на гемодиализе, способствуют повышению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов и требуют пристального внимания и коррекции. Кроме того, белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у пациентов на программном гемодиализе приводит к снижению не только физической активности, но и иммунитета, в результате чего возрастает риск развития инфекционных и неинфекционных осложнений, снижение качества жизни. Таким образом, нарушения нутриционного статуса являются одним из основных факторов, влияющих на выживаемость и смертность пациентов [7–9].

Хроническая болезнь почек и развитие системного воспаления и нарушений иммунного статуса

Как известно, ХБП развивается вследствие действия различных этиологических факторов. Одним из ключевых морфологических процессов является замещение нормальных анатомических структур фиброзом, который

приводит к нарушению нормальных функций органа. Фиброз может быть обусловлен как течением острого процесса с развитием некроза и апоптоза клеточных структур, так и медленно прогрессирующим хроническим воспалительным процессом, вызванным этиологическими факторами. При всех вариантах развития в патогенезе ХБП непосредственно участвуют воспалительные реакции, системные и локальные, и различные реакции иммунного ответа [10]. Описаны факторы риска (*рис. 1*), способствующие развитию и прогрессированию патологического процесса в почечной ткани [10]. Большинство этих факторов самым тесным образом ассоциируются с реакциями системного воспаления.

Наряду с процессами некроза, апоптоза, аутофагии клеток почечной ткани и образования фиброзных элементов при ХБП имеют место системная воспалительная реакция и нарушения иммунного статуса. Особенно выраженными эти нарушения становятся у пациентов, получающих длительную диализную терапию, обычно имеющих ослабленный иммунитет и подверженных инфекциям. В популяции пациентов с ХБП распространены хронические воспалительные состояния и заболевания.

Помимо гипоальбуминемии, у пациентов с ХБП описана значимая патогенетическая роль различных маркеров воспалительной реакции и иммунных нарушений: интерлейкин (IL) 6, IL-1 β , IL-18, фактор некроза опухоли- α , IL-8, C-реактивный белок и уровень ферритина [11–13].

● **Рисунок 1.** Основные факторы риска развития хронической болезни почек [10]

● **Figure 1.** Major risk factors for CKD [10]

Немодифицируемые:

- Пожилой возраст.
- Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении).
- Расовые и этнические особенности.
- Наследственные факторы.
- Перенесенное острое повреждение почек

Модифицируемые:

- Сахарный диабет.
- Артериальная гипертензия.
- Дислипидемия.
- Курение.
- Ожирение / метаболический синдром.
- Неалкогольная жировая болезнь печени.
- Гиперурикемия.
- Аутоиммунные заболевания.
- Хроническое воспаление.
- Инфекции и конкременты мочевых путей с обструкцией.
- Лекарственная токсичность.
- Избыточное потребление белка.
- Беременность

Хроническое воспаление и нарушения нутриционного статуса у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе

Процессы воспаления способствуют усилению активности протеолитического метаболизма и снижению потребления белка, что ассоциировано с нарушением нутриционного статуса пациентов [14]. Воспалительные цитокины могут способствовать катаболизму белка путем ингибирования фосфатидилинозитол-3-киназы, активность которой в свою очередь регулируют убиквитин-протеасомная протеолитическая система и каспаза-3. Активация этих систем вызывает отрицательный азотистый баланс у пациентов, что таким образом приводит к нарушению питания у пациентов, особенно находящихся на диализе [15].

Еще одной стороной нарушения нутритивного статуса является снижение потребления белка пациентами с ХПБ. Было показано, что воспалительный фактор IL-1 может вызвать анорексию, непосредственно воздействуя на центр насыщения и подавляя аппетит пациента, что приводит к снижению потребления белка и недоеданию [16]. Распространенность нутритивной недостаточности у пациентов с ХБП встречается в 28–54% случаев и достоверно ассоциируется с повышенным риском смертности [17–19].

Нутритивный статус у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе: этиология, патогенез

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) нутритивный статус гораздо более скомпрометирован, чем у лиц без него, с процессами хронического воспаления и прогрессирования фиброзных замещающих процессов. С одной стороны, проведение программного диализа продлевает жизнь пациентам с ХПБ, но с другой – ставит перед врачом и пациентом ряд вопросов, которые часто остаются не до конца решенными и могут даже иметь важное значение для прогноза и качества жизни. Одним из таких вопросов является оценка и коррекция нутритивного статуса.

Проведение процедуры гемодиализа сопровождается потерей до 12 г аминокислот, 3 г полипептидов и 26 г глюкозы (при использовании диализатора, не содержащего глюкозу) [6]. В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) вероятность смерти в течение 1 года терапии

гемодиализом составила 15%, в то время как у пациентов со сниженным ИМТ – до 39% [19].

Нутритивный статус – комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Для описания различных нарушений нутритивного статуса используют термин БЭН, которая у пациентов с ХБП носит преимущественно вторичный характер [20]. В популяции пациентов с ХБП выделяют два типа БЭН – 1-го и 2-го типа (*табл. 1*). Для 1-го типа БЭН характерно нарушение процессов анаболизма (белкового обмена анаболических гормонов), для 2-го – наличие синдрома воспалительной реакции, повышенного катаболизма белков [20].

В основе развития мальнутриции при ХБП лежит формирование анорексии, гиперкатаболизм и дефицит витаминов и других микронутриентов. Анорексия, как правило, носит органический характер вследствие ацидоза и уремического поражения желудочно-кишечного тракта. Однако встречается и психогенный тип анорексии, обусловленный развитием депрессивных и тревожных расстройств, которые у диализных пациентов отмечаются в 3–5 раз чаще, чем в популяции [21]. Гиперметаболизм характеризуется ускорением метаболизма эндогенных белков и липидов с развитием энергетической недостаточности, что клинически проявляется прогрессирующим снижением массы тела, гиперкалиемией, гиперурикемией и метаболическим ацидозом [21, 22]. Дефицит различных микронутриентов обусловлен нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте в связи с уремическим поражением, а также на фоне потерь во время проведения самой процедуры гемодиализа [21]. В *табл. 2* представлены основные метаболические изменения, выявляемые при ХБП [23].

● **Таблица 1.** Типы белково-энергетической недостаточности при хронической болезни почек [20]

● **Table 1.** Types of protein-energy malnutrition in CKD [20]

Признак	Тип 1	Тип 2
Синдром воспаления	Нет	Да
Катаболизм белков	Снижен	Повышен
Уровень альбумина крови	В норме / снижен	Снижен
Корректировка приемом пищи / увеличением кратности диализа	Да	Нет

● **Таблица 2.** Метаболические изменения и их клинические проявления у пациентов с хронической болезнью почек [23]

● **Table 2.** Metabolic changes and their clinical manifestations in patients with CKD [23]

Причина	Механизм возникновения	Клинические проявления
Недостаточность питательных веществ	Воспаление, уремия	Анорексия, тошнота
Недостаточное потребление пищи	За счет ограничения потребления белка, воды	Гипокалиемия, потеря массы тела
Воспаление	Катаболизм белков, подавление синтеза альбумина	Потеря массы тела за счет мышечной массы
Нарушение пищеварительной функции	Нарушение моторики желудка и кишечника	Гастропарез, констипация
Метаболический ацидоз	Катаболизм белков, подавление синтеза альбумина	Гиперкалиемия, изменения вкуса
Нарушение метаболизма гормонов	Инсулинорезистентность, нарушение обмена липидов	Дислипидемия, гипергликемия

Нутриционный статус пациентов с ХБП, находящихся на программном гемодиализе, подвержен воздействию различных метаболических процессов (гиперкатаболизм, мальдигестия, дизосмия и др.), хроническому воспалению, оксидативному стрессу. В условиях дефицита белка (сниженное потребление и усиленный распад), а также дефицита энергии происходит уменьшение мышечной массы тела (саркопения) и увеличение количества жировой ткани, причем один из этих процессов может преобладать.

МЕТОДЫ СКРИНИНГА НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА

Для описания нарушений нутриционного статуса используют различные термины, такие как недостаточность питания, БЭН, в англоязычной литературе применяют термин «мальнутриция» [24–30]. По мнению многих авторов, определение БЭН, которое сформулировано Международным обществом питания и метаболизма при заболеваниях почек (ISRNM), наиболее полно соответствует сути БЭН (рис. 2). У пациентов с БЭН развивается саркопения, гипоальбуминемия, повышение воспалительных маркеров, что является следствием усиленного катаболизма белка и его неадекватного поступления [30]. Скрининг на наличие БЭН рекомендовано проводить всем пациентам с ХБП, начиная со 2-й стадии заболевания. У больных ХБП с целью оценки и диагностики БЭН желательнее применять комплексные методики, которые характеризуют различные параметры нутритивного статуса, а именно:

- субъективная глобальная оценка (СГО) A.S. Detsky et al. в модификации G. Enia et al. [31];
- шкала гипотрофии – воспаления Malnutrition Inflammation Score (MIS), предложенная K. Kalantar-Zadeh et al. [2];
- комплексная методика в модификации G.L. Bilbrey и T.L. Cohen [32];

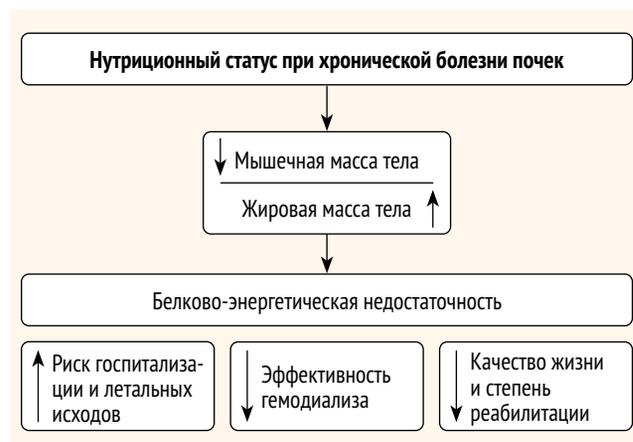
Методика MIS, разработанная K. Kalantar-Zadeh et al., представляет собой комбинацию антропометрических, биохимических данных и СГО, которая позволяет достоверно оценить состояние нутриционного статуса. СГО A.S. Detsky et al. в модификации G. Enia et al. была предложена еще в 1987 г. специально для пациентов, находящихся на программном гемодиализе. В данной методике учитываются следующие параметры [33]:

- снижение массы тела за последние 6 мес.;
- степень выраженности метаболических нарушений;
- изменение диеты;
- диспепсия;
- физическая активность пациента (выполнение привычной физической нагрузки).

Согласно клиническим рекомендациям по ХБП (K/DOQI), СГО является основной, так как она проста и удобна в использовании [34]. По мнению некоторых авторов, с помощью СГО не только возможна оценка нутриционного статуса, но она является независимым предиктором летальности от всех причин как у пациентов с додиализной стадией ХБП, так и находящихся на программном гемодиализе и превосходит по качеству другие

● **Рисунок 2.** Морфологическая природа белково-энергетической недостаточности при хронической болезни почек и ее осложнения

● **Figure 2.** Morphological nature of protein-energy deficiency and its complications in CKD



руководства [35–37]. Однако этот метод является субъективным, так как не отражает состояние питания, в нем отсутствует мониторинг показателей в динамике, что требует применения других методик [38–41].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА

Комплексная оценка нутриционного статуса у пациентов с ХБП включает:

- анализ жалоб и данных анамнеза;
- антропометрические данные с подсчетом ИМТ;
- измерение объема жировой и мышечной массы (по данным биоимпедансометрии);
- определение лабораторных показателей в крови (альбумин, трансферрин, С-реактивный белок, абсолютное число лимфоцитов).

Кроме того, необходимо проводить анализ пищевого дневника пациента с целью оценки количества потребляемых жиров, белков, углеводов, микронутриентов и общего суточного количества калорий [21].

Наиболее частыми клиническими проявлениями развивающейся нутритивной недостаточности является снижение аппетита (вплоть до развития анорексии) и массы тела (в среднем на 3–5% от исходной), быстрая утомляемость и апатия [20]. Исследование антропометрических показателей – простой, недорогой и неинвазивный метод оценки возможного развития нутритивной недостаточности. У пациентов, находящихся на программном диализе, рекомендуется оценивать ИМТ не реже 1 раза в месяц по формуле: $ИМТ = m/l^2$, где m – масса тела в кг, l – рост в метрах. Нормальный ИМТ составляет от 18,5 до 24,9 кг/м², снижение менее 18,5 кг/м² принято расценивать как показатель недостаточности питания [42].

В ряде исследований было показано, что у пациентов с ХБП с большей массой тела отмечалась более низкая летальность, чем у пациентов с низкими значениями ИМТ – парадокс ожирения. Данная взаимосвязь, вероятнее всего, обусловлена имеющимися нейрогуморальными

изменениями, тесно взаимосвязанными со стабильностью гемодинамического статуса [43, 44]. Однако другие авторы приводят противоположные результаты. Так, R. De Mutsert et al. в своем исследовании продемонстрировали отсутствие обратной корреляционной связи между ИМТ и риском летального исхода у пациентов с ХБП, находящихся на программном диализе [45]. Возможным объяснением имеющихся противоречий является тот факт, что ИМТ не позволяет оценить содержание жировой и мышечной ткани, исключить наличие саркопенического ожирения, которое ассоциируется с метаболическими нарушениями, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и более высокой смертностью у больных ХБП [42]. Некоторые авторы предлагают измерять у пациентов объем талии (ОТ) и объем бедер (ОБ) с расчетом соотношения ОТ/ОБ и считать данный критерий показателем висцерального ожирения и предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов, находящихся на программном диализе [46, 47]. Также оценку состава тела рекомендовано проводить с использованием биоимпедансометрии – неинвазивного метода, в основу которого положено измерение параметров переменного электрического тока при его прохождении через ткани организма. С помощью данного исследования можно оценить не только жировую, мышечную и тощую массу, но и содержание воды в организме, что является важным параметром при терминальной стадии ХБП [20].

Одним из основных лабораторных изменений при развитии БЭН является развитие гипоальбуминемии, которая чаще всего возникает на поздних стадиях заболевания и является неблагоприятным прогностическим маркером. K.L. Campbell и H.L. MacLaughlin убедительно показали, что низкие концентрации альбумина (менее 38 г/л) ассоциированы с повышенным риском развития неблагоприятных исходов у пациентов на программном диализе [48]. В исследовании C. de Roij van Zuijdewijn et al. было показано, что концентрация альбумина в крови может служить маркером общей смертности у пациентов, находящихся на диализе, и значимость этого показателя превышает прогностическое значение всех других показателей нутритивного статуса в 8 раз [49]. Стратификация тяжести ХБП проводится не только по расчету скорости клубочковой фильтрации с оценкой уровня креатинина крови, но и по уровню экскреции альбумина с мочой (табл. 3). Установлено, что именно данные показатели достоверно ассоциируются с частотой развития неблагоприятных исходов [10]. Развивающаяся гипоальбуминемия отражает

● **Таблица 3.** Хроническая болезнь почек по степени альбуминурии, мг/сут [10]

● **Table 3.** CKD classification based on albuminuria grade, mg/day [10]

Альбуминурия	A1	A2	A3	A4
Степень	Повышенная или в норме	Высокая	Очень высокая	Нефротическая
Уровень	Менее 10–29	30–299	300–1999	2000 и более

тяжесть состояния и прогноз. Для оценки нарушений синтеза висцеральных белков кроме альбумина также предлагалось определение трансферрина и количества лимфоцитов в периферической крови [20].

Суммируя литературные данные, можно выделить следующие критерии БЭН у пациентов с ХБП:

- уменьшение массы тела за последние 6 мес., снижение аппетита;
- уменьшение подкожно-жировой клетчатки;
- апатия, быстрая утомляемость, снижение вкусовых ощущений, замедление перистальтики;
- уменьшение ИМТ до менее 18,5 кг/м²;
- уменьшение сывороточного альбумина до менее 35 г/л;
- снижение сывороточного трансферрина до менее 180 мг/дл;
- уменьшение число лимфоцитов крови до менее 1800.

Диетотерапия у пациентов с хронической болезнью почек 5-й ст., находящихся на программном гемодиализе

Индивидуально сбалансированная диета является обязательным компонентом комплексной терапии больных ХБП. В основе рациона пациентов, находящихся на программном диализе, лежит уменьшение количества потребляемой жидкости, соли, калия и фосфора при достаточном потреблении белка и адекватных энергетических ресурсах. Количество потребляемой за сутки жидкости (необходимо также учитывать супы, подливы, фрукты, содержащие большое количество воды, мороженое) должно рассчитываться из объема суточного диуреза, суммируемого с 500–800 мл жидкости дополнительно. При этом прибавка в массе тела между сеансами гемодиализа не должна превышать 2–2,5 кг/сут. Для этого также необходимо ограничивать количество суточного потребления натрия (соли) с целью контроля цифр артериального давления и объема жидкости в межклеточном пространстве. Рекомендованное потребление соли в сутки составляет в среднем до 2,3 г и зависит от стадии ХБП. Следует исключить из рациона продукты, содержащие большое количество соли: белый хлеб, соленья, мясные полуфабрикаты и колбасы, соленые виды сыра [23].

При терминальной стадии ХБП фильтрации калия почками практически не происходит, поэтому необходимо строго ограничить продукты, богатые калием: сухофрукты, картофель, орехи, цитрусовые, отруби, овсяные хлопья [50]. Гиперкалиемия является наиболее серьезным осложнением из всех электролитных нарушений, так как может приводить к развитию фатальных нарушений ритма и проводимости сердца. Поэтому необходимо помнить о возможных дополнительных факторах риска гиперкалиемии (рис. 3) [10].

В связи с тем что для пациентов с ХПБ характерно нарушение метаболизма витамина D, то часто страдает фосфорно-кальциевый обмен, что может приводить к снижению плотности костной ткани, остеопорозу. Основными источниками фосфора у больных ХБП должны быть продукты растительного происхождения – бобовые и цельнозерновые злаки. Рекомендованные суточные дозы основных минеральных веществ представлены в табл. 4 [10].

- **Рисунок 3.** Факторы риска гиперкалиемии [10]
- **Figure 3.** Hyperkalemia risk factors [10]

Сопутствующие заболевания:

- сахарный диабет;
- хроническая сердечная недостаточность

Ряд лекарственных препаратов:

- нестероидные противовоспалительные препараты;
- бета-адреноблокаторы;
- гепарин натрия;
- кетоконазол;
- спиролактон;
- эплеренон

Добавки калия, обогащенная калием соль

- **Таблица 4.** Степень ограничения минеральных веществ в зависимости от стадии хронической болезни почек [10]
- **Table 4.** Degree of mineral nutrients limitation according to the chronic kidney disease stage [10]

Стадия	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	Суточная потребность, г/сут		
		Калий	Натрий	Фосфор
C1	90 и более	4,0–5,0	Менее 2,4	1,0–1,2
C2	60–89			
C3a	45–59	2,0–3,0		0,8–1,0
C3b	30–44			
C4	15–29			
C5	Менее 15 либо диализ		0,8	

Достаточной доказательной базы о роли других микроэлементов в прогрессировании ХБП нет, поэтому их рутинное определение в крови и нутритивная коррекция не проводятся [43].

В среднем рекомендовано употреблять 1–1,2 г белка на 1 кг массы тела в сутки. Развитие гипопроteinемии может приводить к снижению мышечной массы и истощению. Однако большинство полноценных белковых продуктов (в основном животного происхождения) содержат большое количество калия и фосфора, что ограничивает их потребление, поэтому рекомендуется добавлять соевый белок или кетостерил (по 1 таб. на каждые 5 кг массы тела в сутки). Среднее количество калорий в сутки должно составлять 35–40 ккал на 1 кг массы тела, но может увеличиваться при наличии повышенных физических нагрузок [37, 42]. Диетические ограничения, способствующие предотвращению метаболического ацидоза, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, приводят к уменьшению употребления пациентами на гемодиализе пищевых волокон, витаминов С и группы В, кардиопротективных каротиноидов [2].

В настоящее время обязательным компонентом терапии пациентов с ХБП 3б–5-й ст. является применение кетоаналогов незаменимых аминокислот (кетокислоты) при соблюдении малобелковой диеты [51]. Более 40 лет

эти препараты используют в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью. В 1975 г. в проведенном M. Walser et al. исследовании была наглядно показана возможность соблюдения малобелковой диеты в комплексе с кетоаналогами аминокислот, что привело к замедлению прогрессирования хронической почечной недостаточностью и вызвало интерес к дальнейшим исследованиям по данной теме [52]. Впоследствии Национальный институт здоровья США организовал проведение исследования Modification of Diet in Renal Disease. В ряде последующих исследований была доказана эффективность использования кетокислот при соблюдении строгой низкобелковой диеты в снижении прогрессирования темпов ХБП. Например, в исследовании V. Teplan et al. прием кетокислот способствовал не только уменьшению суточной протеинурии, но и повышению уровня скорости клубочковой фильтрации [53]. При этом существуют исследования, которые показывают, что отсутствует значимая разница в применении кетокислот при различных вариантах диет (низко- и малобелковых) [54, 55].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ

Одним из патологических проявлений ХБП является метаболический ацидоз, следовательно, повышение бикарбоната крови способствует синтезу белка и препятствует развитию белков – энергетической недостаточности [56]. Метаболический ацидоз способствует процессам белкового распада, что приводит к уменьшению количества мышечной мускулатуры [57]. При метаболическом ацидозе наиболее задействован убиквитин-протеосомный протеолитический путь [58]. Давно доказано, что при уремической интоксикации этот механизм является основным. D. Adey et al. показали, что у пациентов с ХБП снижается активность не только цитохром-с-оксидазы, но и тяжелых цепей миозина [59]. В условиях метаболического ацидоза снижается активность гормона роста, который способен противостоять катаболическим процессам. За счет снижения почечного клиренса происходит повышение уровня инсулиноподобного фактора роста в крови в условиях активации медиаторов хронического воспаления при ХБП, что снижает активность процессов синтеза белка скелетной мускулатуры [32, 60]. Соблюдение малобелковой диеты способствует снижению метаболического ацидоза, в результате чего происходит восстановление адаптационных механизмов [61]. В случае использования кетокислот происходит активация анаболических процессов, а именно биосинтеза белка [62, 63]. Отмечено, что сочетание применения кетокислот и малобелковой диеты приводит к снижению гиперфосфатемии, которая негативно отражается на антипротеинурическом действии малобелковой диеты, а также ускоряет темпы развития прогрессирования ХБП [64]. Использование кетокислот в сочетании с малобелковыми диетами способствует уменьшению проявлений метаболического ацидоза, поддерживает нормальный уровень альбуминемии, тем самым

препятствует развитию нарушений нутритивного статуса, снижает инсулинорезистентность, а также уровень гиперфосфатемии и протеинурии, продлевает додиализный период жизни, особенно у пожилых пациентов. Вариант комплексной терапии (малобелковая диета и применение кетостерола) у пациентов с ХБП 3б–5-й ст. и в дальнейшем на программном гемодиализе способствует улучшению нутритивного статуса и снижению факторов риска, ассоциирующихся с высоким риском развития летальных исходов [64].

Наиболее сложная ситуация с коррекцией нутриционного статуса наблюдается при наличии СД2. Одним из основных постулатов рациона для пациентов с СД2 и ожирением является ограничение калорийности на 40% от физиологических потребностей, так как это позволяет снизить массу тела, уменьшить количество жировой ткани и, следовательно, хронического воспаления. При ХБП подобные потери массы тела однозначно ассоциированы со снижением выживаемости пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутритивный статус пациентов с терминальной стадией ХБП, особенно у находящихся на программном диализе, является важной и сложной проблемой. Врачу-клиницисту необходимо помнить о высокой вероятности развития БЭН, которая осложняет течение и прогноз заболевания. Для комплексной оценки нутритивного статуса возможно исследование ряда лабораторных показателей, подсчет ИМТ, проведение биоимпедансометрии, тщательная оценка всех клинических и лабораторных показателей, а также учет частоты госпитализаций и рисков летального исхода. В настоящее время нет унифицированных рекомендаций и специфических показателей для оценки нутритивного статуса пациентов с терминальной стадией ХБП, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной темы и проведение клинических исследований.

Поступила / Received 31.07.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.08.2023
Принята в печать / Accepted 30.08.2023



Список литературы / References

- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).
- Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398(10302):786–802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5).
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975–1982. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9).
- Al Ismaili F, Al Salami I, Al Maimani Y, Metry AM, Al Marhoobi H, Hola A, Pisoni RL. Epidemiological Transition of End-Stage Kidney Disease in Oman. *Kidney Int Rep*. 2016;2(1):27–35. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.001>.
- Томилина НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017;19(4):1–95. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>.
- Tomilina NA, Andrusov AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian national renal replacement therapy registry report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", part 1. *Nephrology and Dialysis*. 2017;19(4):1–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>.
- Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):380–392. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.006>.
- Dekker MJ, Marcelli D, Canaud B, Konings CJ, Leunissen KM, Levin NW et al. Unraveling the relationship between mortality, hyponatremia, inflammation and malnutrition in hemodialysis patients: results from the international MONDO initiative. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(7):779–784. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.49>.
- Peng L, Gao Y, Lu R, Zhou R. Efficacy of Omaha system-based nursing management on nutritional status in patients undergoing peritoneal dialysis: A randomized controlled trial protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(51):e23572. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023572>.
- Visiedo L, Rey L, Rivas F, López F, Tortajada B, Giménez R, Abilés J. The impact of nutritional status on health-related quality of life in hemodialysis patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):3029. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07055-0>.
- Бобкова ИН, Ватазин АВ, Ветчинникова ОВ, Волгина ГВ, Голубев РВ, Горелова ЕА и др. *Хроническая болезнь почек: клинические рекомендации*. М.; 2021. 233 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2.
- Graterol Torres F, Molina M, Soler-Majoral J, Romero-González G, Rodríguez Chitiva N, Troya-Saborido M et al. Evolving Concepts on Inflammatory Biomarkers and Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2022;14(20):4297. <https://doi.org/10.3390/nu14204297>.
- DePalma RG, Hayes VW, O'Leary TJ. Optimal serum ferritin level range: iron status measure and inflammatory biomarker. *Metallomics*. 2021;13(6):mfab030. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab030>.
- Erdem E, Karatas A, Ecder T. The Relationship between Serum Ferritin Levels and 5-Year All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2022;51(1):55–61. <https://doi.org/10.1159/000515639>.
- Wang AY, Sanderson J, Sea MM, Wang M, Lam CW, Li PK et al. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):834–841. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.4.834>.
- Ikizler TA. Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(2):181–189. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.12.002>.
- DeBoer MD, Scarlett JM, Levasseur PR, Grant WF, Marks DL. Administration of IL-1beta to the 4th ventricle causes anorexia that is blocked by agouti-related peptide and that coincides with activation of tyrosine-hydroxylase neurons in the nucleus of the solitary tract. *Peptides*. 2009;30(2):210–218. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.10.019>.
- Takahashi H, Inoue K, Shimizu K, Hiraga K, Takahashi E, Otaki K et al. Comparison of Nutritional Risk Scores for Predicting Mortality in Japanese Chronic Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2017;27(3):201–206. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2016.12.005>.
- Toledo FR, Antunes AA, Vannini FC, Silveira LV, Martin LC, Barretti P, Caramori JC. Validity of malnutrition scores for predicting mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(6):1747–1752. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0482-3>.
- Николаев АЮ, Милованов ЮС. *Лечение почечной недостаточности*. 2-е изд. М.: МИА; 2011. 592 с.
- Амреева ЗК. Нарушение нутриционного статуса у пациентов с хронической болезнью почек. *Вестник КазНМУ*. 2018;1(1):208–212. Режим доступа: <https://kaznmu.edu.kz/press/2018/05/21/нарушения-нутриционного-статуса-у-па/>.
- Amreyeva ZK. Nutritional status disorders in patients with chronic kidney disease. *Vestnik KazNMU*. 2018;1(1):208–212. (In Russ.) Available at: <https://kaznmu.edu.kz/press/2018/05/21/нарушения-нутриционного-статуса-у-па/>.
- Королева ИЕ, Абрамова ЕЭ, Тов НЛ, Мовчан ЕА. Нутритивный статус и методы его оценки у больных на гемодиализе (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;1(1):116–127. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2020-1-116-127>.
- Koroleva IE, Abramova EE, Tov NL, Movchan EA. Nutritional status and methods of its evaluation in patients on hemodialysis (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;1(1):116–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2020-1-116-127>.
- Hoshino J. Renal Rehabilitation: Exercise Intervention and Nutritional Support in Dialysis Patients. *Nutrients*. 2021;13(5):1444. <https://doi.org/10.3390/nu13051444>.
- MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(3):437–449. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.024>.

24. Oliveira EA, Zheng R, Carter CE, Mak RH. Cachexia/Protein energy wasting syndrome in CKD: Causation and treatment. *Semin Dial.* 2019;32(6):493–499. <https://doi.org/10.1111/sdi.12832>.
25. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore MH. Malnutrition and atherosclerosis in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(3):733–742. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000113319.57131.28>.
26. Obi Y, Qader H, Kovessy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(3):254–262. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000171>.
27. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, Gala-Błądzińska A, Gawlik K, Pawlica-Gosiewska D et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nutrients.* 2018;10(1):69. <https://doi.org/10.3390/nu10010069>.
28. Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as Surrogate and Culprit of Infections. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4496. <https://doi.org/10.3390/ijms22094496>.
29. Piccoli GB, Lippi F, Fois A, Gendrot L, Nielsen L, Vigreux J et al. Intradialytic Nutrition and Hemodialysis Prescriptions: A Personalized Stepwise Approach. *Nutrients.* 2020;12(3):785. <https://doi.org/10.3390/nu12030785>.
30. Szeto CC, Chow KM. Metabolic acidosis and malnutrition in dialysis patients. *Semin Dial.* 2004;17(5):371–375. <https://doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17347.x>.
31. Detsky AS, MacLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8–13. <https://doi.org/10.1177/014860718701100108>.
32. Bilbrey GL, Cohen T. Identification and treatment of protein-calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 1989;18(18):669–700. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Identification-and-treatment-of-protein-calorie-in-Bilbrey-Cohen/3f70da4ab4e0f65568a43947a9a6fee4b2cd25b5>.
33. Ветчинникова ОН, Пичугина ИС. Белково-энергетическая недостаточность у больных на перитонеальном диализе: факторы риска развития и диагностика. *Клиническая нефрология.* 2015;1(1):55–63. Режим доступа: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/30903>. Vetchinnikova ON, Pichugina IS. Protein-energy malnutrition in peritoneal dialysis patients: risk factors and diagnosis. *Clinical Nephrology.* 2015;1(1):55–63. (In Russ.) Available at: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/30903>.
34. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DQOI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(Suppl. 6):S17–S104. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.v35.ajkd03517>.
35. Chan M, Kelly J, Batterham M, Tapsell L. Malnutrition (subjective global assessment) scores and serum albumin levels, but not body mass index values, at initiation of dialysis are independent predictors of mortality: a 10-year clinical cohort study. *J Ren Nutr.* 2012;22(6):547–557. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.11.002>.
36. Кнап В, Арнол М, Ромози К, Марн Пернат А, Губеншек Ж, Пониквар Р et al. Malnutrition in Renal Failure: Pleiotropic Diagnostic Approaches, Inefficient Therapy and Bad Prognosis. *Ther Apher Dial.* 2016;20(3):272–276. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12436>.
37. Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Gafor AHA, Mat Daud ZA, Mafra D, Karupaiah T. Understanding Development of Malnutrition in Hemodialysis Patients: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020;12(10):3147. <https://doi.org/10.3390/nu12103147>.
38. Tennankore KK, Bargman JM. Nutrition and the kidney: recommendations for peritoneal dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(2):190–201. <https://doi.org/10.1053/ajcd.2012.10.010>.
39. Cooper BA, Bartlett LH, Asklani A, Allen BJ, Ibelis LS, Pollock CA. Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):126–132. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33921>.
40. Kirsch R, Matthews K, Williams V. Using Global Criteria to Detect Malnutrition: Application in Disease States. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):85–97. <https://doi.org/10.1002/ncp.10444>.
41. Kurajoh M, Mori K, Miyabe M, Matsufuji S, Ichii M, Morioka T et al. Nutritional Status Association With Sarcopenia in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis Assessed by Nutritional Risk Index. *Front Nutr.* 2022;9:896427. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.896427>.
42. Икизлер ТА, Берроуз ДжД, Байхем-Грей ЛД, Кэмпбелл КЛ, Карперо ХХ, Чэн В и др. Рекомендации по питанию при ХБП KDOQI: в редакции 2020 г. *Нефрология и диализ.* 2022;24(2):143–278. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-2-143-278>.
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(Suppl. 1):S1–S107. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2020.05.006>.
43. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1–12. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50007>.
44. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, Young EW. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int.* 2002;62(6):2238–2245. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00658.x>.
45. De Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-de Beer F, Seidell JC, Boeschoten EW, Krediet RT et al. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):967–974. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091050>.
46. Zoccali C, Torino C, Tripepi G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(6):641–646. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328358a02b>.
47. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1265–1272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.040>.
48. Campbell KL, MacLaughlin HL. Unintentional weight loss is an independent predictor of mortality in a hemodialysis population. *J Ren Nutr.* 2010;20(6):414–418. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.04.003>.
49. De Roij van Zuidewijn CL, ter Wee PM, Chapdelaine I, Bots ML, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA et al. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(5):412–419. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.02.005>.
50. Кучер АГ, Каюков ИГ. Особенности нутритивной поддержки больных с хронической болезнью почек. *Нефрология.* 2006;10(3):102–112. Режим доступа: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/648/>. Kucher AG, Kayukov IG. Peculiar qualities of nutritional maintenance of patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2006;10(3):102–112. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/648/>.
51. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecder T, Fouque D et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J Ren Nutr.* 2012;22(Suppl. 2):S22–24. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.09.006>.
52. Walser M, LaFrance N, Ward L, VanDuyn MA. Progression of chronic renal failure in patients given keto acids following amino acids. *Infusionsther Klin Ernahr.* 1987;14(Suppl. 5):17–20. <https://doi.org/10.1159/000226321>.
53. Teplan V, Schück O, Knotek A, Hajný J, Horáková M, Kvapil M. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(Suppl. 3):S26–30. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50079>.
54. Meisinger E, Strauch M. The influence of two different essential amino acid/keto analogue preparations on the clinical status of patients with chronic renal failure. *Z Ernährungswiss.* 1985;24(2):96–104. <https://doi.org/10.1007/BF02020456>.
55. Prakash S, Pande DP, Sharma S, Sharma D, Bal CS, Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004;14(2):89–96. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2004.01.008>.
56. Wesson DE, Nathan T, Rose T, Simoni J, Tran RM. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int.* 2007;71(3):210–217. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002036>.
57. Garibotto G, Picciotto D, Esposito P. Treatment of Chronic Kidney Disease: Moving Forward. *J Clin Med.* 2022;11(23):6948. <https://doi.org/10.3390/jcm11236948>.
58. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S, Bonanni A, Mannucci I, Verzola D. Amino acid and protein metabolism in the human kidney and in patients with chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2010;29(4):424–433. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.02.005>.
59. Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(2):E219–225. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.2.E219>.
60. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(5):652–663. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90099-2](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90099-2).
61. Masud T, Young VR, Chapman T, Maroni BJ. Adaptive responses to very low protein diets: the first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney Int.* 1994;45(4):1182–1192. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.157>.
62. Mitch WE, Walser M, Sapir DG. Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its keto analogue, alpha-ketoisocaproate, in fasting obese man. *J Clin Invest.* 1981;67(2):553–562. <https://doi.org/10.1172/JCI110066>.
63. Di Iorio BR, Bellizzi V, Bellasi A, Torraca S, D'Arrigo G, Tripepi G, Zoccali C. Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):632–640. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs477>.
64. Батюшин ММ. Применение кетокилот при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2016;3(4):80–83. Режим доступа: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/33660>. Batyushin MM. The use of ketoacids in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology.* 2016;3(4):80–83. (In Russ.) Available at: <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/33660>.

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:

Тишкина Светлана Владимировна, врач-нефролог, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; svet0810@gmail.com

Шеменкова Виктория Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ведущий врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, Клиника персонализированной терапии MedEx; 121170, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 32, к. 1; vshemenkova@mail.ru

Константинова Екатерина Владимировна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; katekons@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Tishkina, Nephrologist, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; svet0810@gmail.com

Victoria S. Shemenkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Leading General Practitioner, Cardiologist, Doctor of Functional Diagnostics, MedEx Personalized Therapy Clinic; 32, Bldg. 1, Kutuzovsky Ave., Moscow, 121170, Russia; vshemenkova@mail.ru

Ekaterina V. Konstantinova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Cardiologist, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; katekons@mail.ru

Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное наблюдательное исследование

Д.С. Федоринов^{1,2✉}, deni_fe@mail.ru, В.К. Лядов^{1,2,3}, Ш.П. Абдуллаев¹, А.А. Качанова¹, Р.Н. Гейдаров⁴, И.А. Шашков⁴, В.М. Михайлович⁴, С.А. Суржиков⁴, М.А. Лядова^{1,3}, И.В. Сычев⁵, В.Н. Галкин², И.В. Поддубная¹, Д.А. Сычев¹

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

² Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

⁴ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32

⁵ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Резюме

Введение. Стандартом лечения распространенных стадий рака желудка, толстой и прямой кишки является системная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, для которой характерно частое развитие тяжелых нежелательных явлений (НЯ). Результаты трансляционных исследований на российской популяции пациентов ограничены, необходимо изучение фармакогенетических маркеров развития НЯ.

Цель. Изучить частоту носительства аллельных вариантов генов *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMS* и их связь с развитием НЯ при проведении паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 166 пациентов (67 – рак желудка, 99 – колоректальный рак). Всем пациентам до начала ХТ было проведено фармакогенетическое тестирование методом гибридизационного анализа на биологических микрочипах (*DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986)) и ПЦР (*GSTP1* (rs1695), *ERCC1* (rs11615)). Был проведен анализ распределения частот генотипов между группами пациентов с развитием серьезных НЯ и без них.

Результаты. В процессе лечения НЯ развились у 97,7% пациентов, на долю серьезных НЯ приходится 54,2%. По результатам однофакторного анализа с развитием тяжелой нейтропении ассоциировались генотипы ТС гена *DPYD* rs2297595, ОШ = 3,0 (95% ДИ 1,2–7,3, $p = 0,025$), GG гена *GSTP1* rs1695, ОШ = 2,9 (95% ДИ 1,02–8,6, $p = 0,038$). Генотипы AA и AG гена *GSTP1* rs1695 ассоциировались с повышением шанса дозолимитирующей токсичности для оксалиплатина в 7,3 раза (ОШ) (95% ДИ 1,186–56,681, $p = 0,04$). В структуре многофакторной модели при пошаговом включении и исключении для исхода тяжелой нейтропении остался единственный положительный предиктор – генотип ТТ rs2297595 гена *DPYD* ($B \pm SE = -1,103 \pm 0,503$; DI [-2,090; -0,116]; $p = 0,028$).

Выводы. Результаты проведенного исследования позволили выявить возможные маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX.

Ключевые слова: рак желудка, колоректальный рак, фармакогенетическое тестирование, *DPYD*, *ERCC1*, *TYMS*

Благодарности. Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Для цитирования: Федоринов ДС, Лядов ВК, Абдуллаев ШП, Качанова АА, Гейдаров РН, Шашков ИА, Михайлович ВМ, Суржиков СА, Лядова МА, Сычев ИВ, Галкин ВН, Поддубная ИВ, Сычев ДА. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное наблюдательное исследование. *Медицинский совет.* 2023;17(18):175–184. <https://doi.org/10.21518/ms2023-384>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacogenetic markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy in patients with gastrointestinal tumors: a prospective observational study

Denis S. Fedorinov^{1,2,✉}, deni_fe@mail.ru, Vladimir K. Lyadov^{1,2,3}, Sherzod P. Abdullayev¹, Anastasia A. Kachanova¹, Rustam N. Heydarov⁴, Igor A. Shashkov⁴, Vladimir M. Mikhailovich⁴, Sergey A. Surzhikov⁴, Marina A. Lyadova^{1,3}, Ivan V. Sychev⁵, Vsevolod N. Galkin², Irina V. Poddubnaya¹, Dmitry A. Sychev¹

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

² City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroitelei Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia

⁴ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia

⁵ National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

Abstract

Introduction. Systemic chemotherapy (CT) based on oxaliplatin, 5-fluorouracil, capecitabine is the standard of treatment for advanced gastric, colorectal and rectal cancer, which is characterized by frequent development of severe adverse events (AEs). The results of translational studies in the Russian patient population are limited, it is necessary to study pharmacogenetic markers.

Aim. To study the frequency of carrying allelic variants of *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMS* genes and their association with the development of AEs during palliative treatment with FOLFOX/XELOX.

Materials and methods. A total of 166 patients (67 gastric cancer, 99 colorectal cancer) were included in the prospective observational study. All patients underwent pharmacogenetic testing by hybridization analysis on biological microarrays (*DPYD* (rs2297595 and rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986)) and PCR (*GSTP1* (rs1695), *ERCC1* (rs11615)) before starting CT. The genotype frequency distribution was analyzed between the groups of patients with and without the development of severe AEs.

Results. AEs developed in 97.7% of patients, severe AEs accounting for 54.2%. According to the results of univariate analysis, TC genotype of *DPYD* gene rs2297595 OR = 3.0 (95% CI 1.2–7.3, p = 0.025), GG genotype of *GSTP1* gene rs1695 OR = 2.9 (95% CI 1.02–8.6, p = 0.038) were associated with the development of severe neutropenia. In multivariate analysis TT genotype rs2297595 of the *DPYD* gene remained the only predictor of severe neutropenia (B ± SE = -1.103 ± 0.503; DI [-2.090; -0.116]; p = 0.028).

Conclusions. The results of this study allowed us to identify possible markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy.

Keywords: gastric cancer, colorectal cancer, pharmacogenetic testing, *DPYD*, *ERCC1*, *TYMS*

Acknowledgments. The work was conducted with the support of Russian Science Foundation Grant No. 20-75-10158 – Pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to gastrointestinal cancer chemotherapy based on total body composition.

For citation: Fedorinov DS, Lyadov VK, Abdullayev ShP, Kachanova AA, Heydarov RN, Shashkov IA, Mikhailovich VM, Surzhikov SA, Lyadova MA, Sychev IV, Galkin VN, Poddubnaya IV, Sychev DA. Pharmacogenetic markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy in patients with gastrointestinal tumors: a prospective observational study. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(18):175–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-384>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди опухолей желудочно-кишечного тракта рак желудка и колоректальный рак занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности [1]. Стандартом лечения распространенных стадий заболевания является системная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов оксалиплатин и 5-фторурацил (5-ФУ)/капецитабин. Однако у большинства пациентов во время ХТ возникают серьезные нежелательные явления. Частота развития НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX, по данным регистрационных исследований, достигала 80%, около половины из которых приходилось на осложнения

3–4-й степени тяжести [2, 3]. Частота нейтропении достигает 59% случаев, тромбоцитопении – 37%, анемии – 47%, тошноты и рвоты – 26%, диареи – 28%, стоматитов – 13%, полинейропатии – 31% [2]. Развитие токсичности приводит к увеличению интервала между курсами ХТ и часто требует снижения дозы или отмены одного из препаратов, что приводит к снижению дозоинтенсивности лечения. В результате эффективность лечения снижается, а его стоимость возрастает за счет дополнительных затрат на лечение развившихся НЯ и удлинения сроков госпитализации [4].

Одним из подходов, который потенциально позволяет прогнозировать индивидуальную переносимость

цитостатических препаратов, является фармакогенетическое тестирование. В ряде исследований были обнаружены многочисленные генетические перестройки, включая однонуклеотидные полиморфизмы, носительство которых ассоциировалось с повышенной токсичностью 5-фторурацила и оксалиплатина [5, 6]. Однако следует учитывать, что частота носительства аллельных вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом химиопрепаратов, может различаться в зависимости от популяции и этноса [5].

Учитывая, что результаты трансляционных исследований на российской популяции пациентов ограничены, необходимо изучение фармакогенетических маркеров развития НЯ на фоне проведения ХТ, что было положено в основу проведения данного исследования.

Цель исследования – изучить частоту носительства аллельных вариантов генов *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMS* и их связь с развитием НЯ при проведении паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX в российской популяции пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное обсервационное. **Критерии включения:** пациенты старше 18 лет с метастатическим раком желудка, колоректальным раком, которым показано проведение паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX. **Критерии невключения:** возраст моложе 18 лет, лекарственная противоопухолевая или лучевая терапия в анамнезе.

Гипотеза – аллельные варианты генов *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMS* ассоциированы с развитием НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX/XELOX.

Условия проведения: исследование проводилось на базе отделения химиотерапии №1 ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ. Фармакогенетическое тестирование выполнялось на базе ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» и НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО Минздрава России. Продолжительность исследования: исследование проводилось с октября 2020 г. по май 2022 г. **Описание медицинского вмешательства:** всем пациентам были разъяснены процедуры и возможные риски, подписаны соответствующие информированные согласия и согласия на обработку персональных данных. У всех пациентов было выполнено фармакогенетическое тестирование перед проведением 1-го курса ХТ.

Исходы исследования

Основной исход исследования: аллельные варианты генов определялись методом гибридационного анализа на биологических микрочипах, разработанных в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (*DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986)), и полимеразной цепной реакции на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО (*GSTP1* (rs1695), *ERCC1* (rs11615)).

Методика гибридизации на биологических микрочипах

Венозную кровь пациентов (4 мл) собирали с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с К3-ЭДТА (3-замещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Подготовку образцов для гибридизации на микрочипе осуществляли путем проведения асимметричной мультиплексной полимеразной цепной реакции с одновременным введением в ампликоны флуоресцентной метки (Cy-5). Полученные флуоресцентно меченные и преимущественно одноцепочечные продукты амплификации вносили в гибридизационную камеру микрочипа, содержащего олигонуклеотидные зонды, комплементарные анализируемым нуклеотидным последовательностям вариантов указанных выше генов. Регистрацию и интерпретацию результатов после проведения гибридизации осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Чипдетектор» («Биочип-ИМБ», Россия) при помощи программного обеспечения Imageware, входящего в состав комплекса. Специализированный микрочип, используемый в исследовании, был валидирован на предварительно секвенированных образцах ДНК, содержащих анализируемые полиморфизмы.

Методика полимеразной цепной реакции в реальном времени

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлось 4–6 мл венозной крови, забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-K2 или ЭДТА-K3. Образцы хранились при -80 °C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Corb для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Носительство полиморфных маркеров генов *GSTP1* (rs1695) и *ERCC1* (rs11615) определялось с помощью коммерческих наборов TaqMan® SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II no UNG (Applied Biosystems, США). Для ПЦР использовалось 20 мкл смеси компонентов. Для определения носительства маркеров, согласно инструкции производителя, применялся реактив TaqMan® SNP Genotyping Assays – 1 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II no UNG и 9 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Дополнительные исходы исследования: не оценивались.

Анализ в подгруппах

Популяционные характеристики представлены отдельно для рака желудка и колоректального рака. Частота носительства аллельных вариантов и связь генотипов с развитием НЯ оценивалась для объединенной

популяции пациентов, учитывая идентичный режим дозирования ХТ по схеме FOLFOX/XELOX при лечении рака желудка и толстой кишки.

Методы регистрации исходов

Осложнения лечения классифицировались по шкале NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0. Под тяжелыми подразумевались осложнения 3–5-й степени. Под дозолимитирующей токсичностью (ДЛТ) для оксалиплатина подразумевалась преждевременная отмена препарата в связи с развитием тяжелых НЯ.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация) и было одобрено локальным комитетом по этике РМАНПО №9 от 07.07.2020 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительный объем выборки в рамках проспективного обсервационного исследования не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Для оценки нормальности распределения количественных данных использованы графические (частотная гистограмма) и расчетные методы Колмагорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Учитывая, что распределение количественных данных явилось нормальным, для оценки различий был применен t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей (%). Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров было проверено на соответствие уравнению Харди – Вайнберга. Для выявления различий частот значений качественных показателей между группами и оценки их статистической значимости использован критерий χ^2 , при малом количестве наблюдений рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями проведен расчет отношения шансов (ОШ) развития события с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

С целью определения набора генотипов, в наибольшей степени связанных с вероятностью развития исходов, была выполнена процедура многофакторной логистической регрессии.

Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 166 пациентов (67 – рак желудка, 99 – колоректальный рак), получавших лечение в отделении химиотерапии №1 ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Все пациенты ранее не получали лекарственное противоопухолевое или лучевое лечение: 5 пациентов получали ХТ по схеме XELOX, 161 пациент получал ХТ по схеме FOLFOX с 1-го курса паллиативной ХТ.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком (n = 166)
● **Table 1.** Clinical characteristics of patients with metastatic gastric and colorectal cancer (n = 166)

Локализация	Рак желудка (67)	Колоректальный рак (99)
Средний возраст, лет ± станд. откл. (мин-макс.)	66,9 ± 10,5 (34–84)	65,4 ± 9,6 (33–84)
Среднее количество курсов химиотерапии, n ± станд. откл. (мин-макс.)	9 ± 5,7 (1–24)	9,7 ± 8,1 (1–42)
Пол, n (%)		
м	46 (68,6%)	54 (54,5%)
ж	21 (31,4%)	45 (45,5%)
Дифференцировка опухоли, n (%)		
G1-G2	21 (31,3%)	82 (82,8%)
G3-G4	39 (58,2%)	10 (10,1%)
Нет данных	7 (10,4%)	7 (7,1%)
Мутационный статус, n (%)		
Дикий тип	-	42 (42,4%)
KRAS	-	36 (36,4%)
NRAS	-	4 (4,0%)
BRAF	-	3 (3,0%)
Амплификация HER2-neu	4 (6,0%)	0
Неизвестно	20 (29,9%)	14 (14,2%)
Таргетная терапия		
Бевацизумаб	-	33 (33,3%)
Панитумумаб	-	12 (12,1%)
Цетуксимаб	-	11 (11,1%)
Трастузумаб	4 (5,8%)	-
ЕСОГ-статус		
0	9 (13,4%)	26 (26,3%)
1	49 (73,2%)	62 (62,6%)
2	9 (13,4%)	11 (11,1%)

Основные результаты исследования

Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось для всех генотипов в популяции, что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

Частота носительства исследуемых аллельных вариантов представлена ниже:

- *DPYD* rs2297595 = 12%,
- *DPYD* rs75017182 = 3%,
- *XPC* rs2228001 = 37%,
- *GSTP1* rs1695 = 33%,
- *MTHFR* rs1801133 = 26%,
- *ERCC1* rs11615 = 35%,
- *ERCC1* rs3212986 = 24%,
- *TYMS* rs11280056 = 25%.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В процессе лечения НЯ развились у 97,7% пациентов, на долю тяжелых НЯ приходится 54,2%. В группе пациентов с раком желудка тяжелые НЯ развились в 59,4% случаев по сравнению с 47,7% в группе колоректального рака, что соотносится с данными зарубежных исследований [2, 3, 7]. Следует также отметить, что у 18,7% пациентов тяжелые НЯ развиваются уже после 1-го курса химиотерапии, у 35,2% – к 4-му курсу, у 51,6% – к 8-му курсу. Полученные данные указывают на кумулятивный характер токсичности. При проведении анализа распределения частот генотипов между группами пациентов с развитием тяжелых НЯ и без них не удалось выявить статистически значимых различий.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Наиболее частым гематологическим осложнением ХТ по схеме FOLFOX/XELOX является нейтропения, которая возникает в среднем у 74% пациентов, при этом 40% составляет тяжелая нейтропения [2, 8]. В изученной группе пациентов частота нейтропении составила 61% при раке желудка и 46% при раке толстой кишки, тяжелой нейтропении – 28 и 20% соответственно.

По результатам однофакторного анализа с развитием тяжелой нейтропении ассоциировались генотипы TC гена *DPYD* rs2297595, GG гена *GSTP1* rs1695, CT и TT гена *MTHFR* rs1801133 (табл. 2).

РЕДУКЦИЯ ДОЗИРОВОК

В процессе лечения у 28,4% пациентов возникла необходимость в увеличении интервалов между курсами, а у 64,4% проводилась редукция дозировок препаратов. Не удалось выявить статистически значимых различий при проведении анализа распределения частот генотипов между группой пациентов с редукцией доз цитостатиков в связи с развитием токсичности и группой пациентов, получивших стандартные дозировки.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДОЗОЛИМИТИРУЮЩЕЙ ТОКСИЧНОСТИ ДЛЯ ОКСАЛИПЛАТИНА

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению рака желудка в первой линии проводится девять курсов ХТ по схеме FOLFOX. Для колоректального рака рекомендовано проведение не менее восьми курсов. При этом наиболее частым осложнением оксалиплатин-содержащих схем ХТ является развитие периферической полинейропатии. В нашем исследовании отмечена оксалиплатина в связи с развитием стойкой полинейропатии 2–3-й степени кодировалась как ДЛТ и была отмечена у 28,9% пациентов. При проведении однофакторного анализа установлено, что генотипы AA и AG гена

GSTP1 rs1695 ассоциировались с повышением вероятности развития ДЛТ в 7,3 раза (ОШ) (95% ДИ 1,186–56,681, $p = 0,04$).

Дополнительные результаты исследования

С целью определения набора генотипов, в наибольшей степени связанных с вероятностью развития НЯ, выполнена процедура многофакторной логистической регрессии. В ходе анализа среди изучаемых генотипов не было выявлено положительных и отрицательных предикторов для развития тяжелых НЯ, ДЛТ или редукции дозировок. При проведении анализа для исхода тяжелой нейтропении в структуре многофакторной модели при пошаговом включении и исключении остался единственный положительный предиктор – генотип TT rs2297595 гена *DPYD* ($B \pm SE = -1,103 \pm 0,503$; DI [-2,090; -0,116]; $p = 0,028$).

Нежелательные явления

Среди других тяжелых НЯ отмечено развитие анемии – 1,8% случаев, тромбоцитопении – 3%, печеночной токсичности – 0,6%, тошноты и рвоты – 3%, мукозита – 3%, астении – 6%. Статистический анализ исходов не проводился в связи с малым количеством случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного нами исследования установили частоту носительства аллельных вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом 5-ФУ и оксалиплатина и развитием НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX/XELOX, в российской популяции пациентов. По результатам однофакторного анализа выявлена статистически значимая ассоциация аллельного варианта гена *DPYD* rs2297595 с повышением вероятности развития тяжелой нейтропении, а также аллельного варианта *GSTP1* rs1695 с повышением риска развития тяжелой нейтропении и ДЛТ.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что почти каждый пятый пациент испытывает тяжелые НЯ уже после 1-го курса ХТ. На сегодняшний день отсутствуют рекомендованные к применению предиктивные модели токсичности ХТ. Несмотря на отдельные успехи в области фармакогенетики цитостатических препаратов, существует вариабельность ответа на лекарственное противоопухолевое лечение, в т. ч. за счет кумулятивного влияния различных генов на метаболизм химиопрепаратов.

В метаболизме фторпиримидинов ключевую роль играет фермент дигидропиримидиндегидрогеназа (*DPYD*). Локус *DPYD* содержит множество однонуклеотидных вариантов, однако только небольшое количество из них подтвердило, что они снижают активность фермента и повышают риск токсичности, связанной с фторпиримидинами [6]. У пациентов с дефицитом фермента снижен клиренс фторпиримидинов и, следовательно, повышен риск развития токсичности [9, 10]. Частота носительства аллельного варианта rs2297595 достигает 15–17% у европеоидов, 8–10% у афроамериканцев,

● **Таблица 2.** Ассоциация генотипов с развитием тяжелой нейтропении
 ● **Table 2.** Association between genotypes and severe neutropenia development

Ген	Генотипы	Нейтропения 1–2-й степени	Нейтропения 3–5-й степени	χ^2	p	OR	
						знач.	95% CI
DPYD rs2297595	T/T	0,819	0,400	6,329	0,012	0,331	0,137–0,802
	T/C	0,181	0,600			3,018	1,247–7,300
	C/C	0	0	-	-	-	-
DPYD rs75017182	G/G	0,941	0,944	-	1*	1,072	0,213–5,405
	G/C	0,059	0,056			0,933	0,185–4,703
	C/C	0	0	-	-	-	-
XPC rs2228001	A/A	0,392	0,389	0,001	0,976	0,988	0,460–2,121
	A/C	0,466	0,500	0,123	0,725	1,143	0,542–2,408
	C/C	0,142	0,111	-	0,785*	0,757	0,238–2,414
GSTP1 rs1695	A/A	0,417	0,500	0,782	0,377	1,4	0,663–2,956
	A/G	0,508	0,306	4,582	0,032	0,426	0,192–0,942
	G/G	0,075	0,194	4,292	0,038	2,977	1,022–8,867
MTHFR rs1801133	C/C	0,600	0,417	3,773	0,052	0,476	0,223–1,015
	C/T	0,342	0,444	1,262	0,261	1,541	0,722–3,289
	T/T	0,058	0,139	2,531	0,112	2,604	0,773–8,771
ERCC1 rs11615	A/A	0,360	0,378	0,042	0,838	1,082	0,507–2,310
	A/G	0,512	0,541	0,093	0,760	1,121	0,537–2,340
	G/G	0,128	0,081	-	0,568*	0,601	0,165–2,188
ERCC1 rs3212986	G/G	0,575	0,583	0,008	0,929	1,035	0,486–2,202
	G/T	0,383	0,361	0,058	0,809	0,909	0,420–1,970
	T/T	0,042	0,056	-	0,662*	1,353	0,251–7,287
TYMS rs11280056	ndel/ndel	0,592	0,444	2,433	0,119	0,552	0,260–1,171
	ndel/del	0,350	0,472	1,759	0,185	1,662	0,782–3,533
	del/del	0,058	0,083	-	0,698*	1,468	0,359–5,993

* p-value соответствует точному критерию Фишера.

1–3% у азиатов; частота носительства rs75017182 – 1–5% в мировой популяции¹.

На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований по дозированию фторпиримидинов на основе фармакогенетического тестирования. Так, в исследовании 2022 г. N. Vožina у носителей аллельного варианта rs2297595 отмечено повышение вероятности развития НЯ класса ≥ 3 , в основном диареи и нейтропении (ОШ = 5,20, 95% ДИ 1,88–14,3) [11]. Схожие результаты продемонстрированы в исследовании 2022 г. S. Medwid, где у носителей аллельного варианта rs2297595 в течение всего периода химиотерапии отмечалось значительное повышение риска тяжелой токсичности класса ≥ 3 (ОШ = 1,38, 95% ДИ 1,01–1,88, p = 0,0405) после поправки на возраст, пол и препарат для лечения

(капецитабин или 5-фторурацил) [12]. По результатам метаанализа, который был проведен в 2022 г. S. Glewis, было отобрано 17 исследований с общим количеством пациентов 11 515 [13]. Изначальное снижение дозировок фторпиримидинов у пациентов с мутацией в гене DPYD привело к снижению частоты общей токсичности 3–4-й степени (ОР 0,32 [95% ДИ 0,27–0,39], p < 0,00001) и диареи 3–4-го класса (ОР 0,38 [95% ДИ 0,24–0,61], p < 0,0001) по сравнению со стандартным режимом дозирования. В когортах фармакогенетического тестирования не было статистических различий в показателях общего ответа (полный/частичный) (ОР 1,31 [95% ДИ 0,93–1,85], p = 0,12). Аналогичные результаты были получены в отношении стабилизации заболевания (ОР 1,27 [95% ДИ 0,66–2,44], p = 0,47).

В российских клинических рекомендациях 2022 г. «Злокачественное новообразование ободочной кишки»

¹ Информация из базы генетических данных: DPYD. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2297595>.

указано: «...если планируется проведение химиотерапии с включением аналогов пиримидинов, следует рассмотреть возможность проведения исследования на наличие полиморфизмов гена *DPYD*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов, однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам» [14]. Результаты нашего исследования, установившие ассоциацию аллельного варианта *DPYD* rs2297595 с развитием тяжелой нейтропении, свидетельствуют в пользу необходимости проведения фармакогенетического тестирования перед началом ХТ.

Одной из наиболее важных молекулярных мишеней 5-ФУ является тимидилатсинтаза (*TYMS*), которая катализирует превращение 20-дезоксидиурин-50-монофосфата (dUMP) в 20-дезокситимидин-50-монофосфат (dTMP), необходимый предшественник для репликации ДНК [15]. Ген *TYMS* содержит переменное число tandemных повторов, хотя описаны аллели, содержащие 2, 3, 4, 5 и 9 копий повторяющейся последовательности. Количество tandemных повторов влияет на уровень активности фермента, что опосредовано через влияние повторов на эффективность трансляции (например, мРНК *TYMS* с последовательностью 3R имеет большую эффективность трансляции, чем с последовательностью 2R) [16]. Частота носительства аллельного варианта rs11280056 достигает 32% у европеоидов, 59% у афроамериканцев, 69% у азиатов². Исследование, проведенное М. Schwab в 2008 г., выявило повышение риска НЯ в 1,6 раза (95% ДИ [1,08; 2,22]; $p = 0,02$) у пациентов с генотипом *TYMS* del/del [17]. Статистически значимых ассоциаций в нашем исследовании получено не было.

Наиболее важный механизм действия 5-ФУ включает образование комплекса 5-фтор-2-дезоксидиурин-5-монофосфата (5FdUMP), тимидилатсинтазы (*TYMS*) и 5,10-метилентетрагидрофолата (5,10-метил-ТНФ), что подавляет активность *TYMS* и далее ингибирует синтез ДНК. Метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR*) катализирует превращение 5,10-метил-ТНФ в 5-метилтетрагидрофолат (5-метил-ТНФ). Полиморфизм *MTHFR* rs1801133, который способствует снижению активности фермента, приводит к накоплению 5,10-метил-ТНФ и, как следствие, повышает стабильность троичного комплекса, способствуя развитию противоопухолевых эффектов [18]. Частота носительства аллельного варианта rs11280056 достигает 46% у европеоидов, 82% у афроамериканцев, 27% у азиатов³. В исследовании 2020 г. А. Ramos-Esquivel et al. выявили повышенный шанс развития анемии (ОШ = 1,69, 95% ДИ = 1,13–2,53, $p = 0,005$), нейтропении (ОШ = 2,27, 95% ДИ = 1,47–3,42, $p < 0,001$), тромбоцитопении (ОШ = 1,91, 95% ДИ = 1,30–2,70, $p < 0,001$), полинейропатии (ОШ = 1,77, 95% ДИ = 1,16–2,70, $p = 0,02$), диареи (ОШ = 1,69, 95% ДИ = 1,13–2,53, $p = 0,005$) у носителей аллельного варианта *MTHFR* rs1801133, получающих ХТ по поводу метастатического колоректального

рака [19]. Схожие результаты в отношении тяжелой нейтропении, полученные в нашем исследовании, не достигли статистической значимости ввиду недостаточного объема выборки.

В репарации повреждений ДНК, вызванных платиной, принимает участие белок Xeroderma pigmentosum, группа комплемента C (ХРС). Большая часть работ, посвященная данному ферменту, проводилась на препарате цисплатин, данные по оксалиплатину остаются единичными, данные о влиянии на частоту развития НЯ в популяции пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком отсутствуют [20]. Частота носительства аллельного варианта *XPC* rs2228001 достигает 58% у европеоидов, 71% у афроамериканцев, 61% у азиатов⁴.

Изофермент глутатион S-трансфераза (*GSTP1*) участвует в детоксикации препаратов платины, активно экспрессируется в клетках колоректального рака и, возможно, влияет на устойчивость к химиотерапии на основе платины [21]. Частота носительства аллельного варианта rs1695 достигает 32% у европеоидов, 45% у афроамериканцев, 19% у азиатов⁵. Данные о связи аллельного варианта *GSTP1* rs1695 с частотой развития НЯ на сегодняшний день отсутствуют. Результаты нашего исследования о связи генотипов AA и AG гена *GSTP1* rs1695 с повышением риска развития ДЛТ не достигли статистической значимости.

Кросс-комплементирующие ферменты эксцизионной репарации (*ERCC1*) играют важную роль в восстановлении пространственной структуры ДНК и удалении межцепочечных сшивок, которые образуются под действием препаратов платины, в т. ч. оксалиплатина. Частота носительства аллельных вариантов *ERCC1* rs10759637 и rs2233914 достигает 37% у европеоидов, 85% у афроамериканцев, 75% у азиатов⁶. Исследование, проведенное Е. Puerta-García и et al. в 2020 г., выявило повышение риска неврологической токсичности (ОШ = 3,98; $p = 0,01$) и астении (ОШ = 2,91; $p = 0,08$) у пациентов с генотипом GG *ERCC1* rs11615, получающих ХТ по поводу метастатического колоректального рака [22]. Ряд данных свидетельствует об ассоциации аллельных вариантов гена *ERCC1* с общей выживаемостью пациентов, получающих химиотерапию по схеме FOLFOX [23–25]. Статистически значимых ассоциаций в ходе нашей работы выявлено не было.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является недостаточный для анализа роли редко встречающихся аллельных вариантов объем выборки, вследствие чего некоторые клинически значимые связи между факторами не удалось выявить и подтвердить статистическими методами. Учитывая возможный вклад негенетических факторов: пол, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, ECOG-статус – в развитие токсичности, необходимо проведение многофакторного анализа для разработки прогностической модели.

² Информация из базы генетических данных: *TYMS*. Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org/variant/PA166180936>.

³ Информация из базы генетических данных: *MTHFR*. Режим доступа: [snpedia.com/Rs1801133](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/1801133).

⁴ Информация из базы генетических данных: *XPC*. Режим доступа: [ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228001](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228001).

⁵ Информация из базы генетических данных: *GSTP1*. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1695>.

⁶ Информация из базы генетических данных: *ERCC*. Режим доступа: [ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11615](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11615).

Выводы

В ходе данной работы был изучен ряд возможных фармакогенетических маркеров токсичности ХТ по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком. Полученные данные подтверждают значимость биомаркера *DPYD* rs2297595 и его вклад в развитие нейтропении, что было подтверждено результатами многофакторного анализа.

В ходе однофакторного анализа обнаружены статистически значимые ассоциации аллельных вариантов *GSTP1* rs1695, *MTHFR* rs1801133 и *ERCC1* rs10759637. Данные маркеры являются перспективными и нуждаются в изучении в более крупных фармакогенетических исследованиях.



Поступила / Received 03.05.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2023
 Принята в печать / Accepted 15.08.2023

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2018.pdf?ysclid=lnis28yzzl945263948.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.113>.
- De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1644–1649. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602573>.
- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(6):477–489. <https://doi.org/10.3109/10408444.2016.1149452>.
- Shahnam A, Ridha Z, Wiese MD, Kichenadasse G, Sorich MJ. Pharmacogenetic and ethnicity influence on oxaliplatin therapy for colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2016;17(15):1725–1732. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0102>.
- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U et al. Clinical relevance of *DPYD* variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1639–1650. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00286-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00286-7).
- Wigle TJ, Medwid S, Ross C, Schwarz UI, Kim RB. *DPYD* Exon 4 Deletion Associated with Fluoropyrimidine Toxicity and Importance of Copy Number Variation. *Curr Oncol*. 2023;30(1):663–672. <https://doi.org/10.3390/curroncol30010051>.
- Khalil KA, Musallam HS, Hassan MA, Mahmoud IA. Triplet (FOLFOXIRI) Versus Doublet (FOLFOX or FOLFIRI) Regimen as First Line Treatment in Metastatic Colorectal Carcinoma, a Prospective Phase II, Randomized Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(10):3421–3429. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.10.3421>.
- Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, Gamelin E. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(11):2895–904. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0327>.
- Sissung TM, Cordes L, Peer CJ, Gandhy S, Redman J, Strauss J, Figg WD. Case report: severe toxicity in an African-American patient receiving FOLFOX carrying uncommon allelic variants in *DPYD*. *Pharmacogenomics*. 2021;22(2):81–85. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0120>.
- Božina N, Bilić I, Ganoci L, Šimičević L, Pleština S, Lešnjaković L, Trkulja V. *DPYD* polymorphisms c.496A>G, c.2194G>A and c.85T>C and risk of severe adverse drug reactions in patients treated with fluoropyrimidine-based protocols. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(5):2190–2202. <https://doi.org/10.1111/bcp.15144>.
- Medwid S, Wigle TJ, Kim RB. Fluoropyrimidine-associated toxicity and *DPYD* variants c.85T>C, c.496A>G, and c.1236G>A: impact of haplotype. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;91(1):97–102. <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04491-7>.
- Glewis S, Alexander M, Khabib MNH, Brennan A, Lazarakis S, Martin J et al. A systematic review and meta-analysis of toxicity and treatment outcomes with pharmacogenetic-guided dosing compared to standard of care BSA-based fluoropyrimidine dosing. *Br J Cancer*. 2022;127(1):126–136. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01779-6>.
- Федянин МЮ, Мамедли ЗЗ, Гордеев СС, Ачкасов СИ, Болотина ЛВ, Гладков ОА и др. *Злокачественное новообразование ободочной кишки: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3.
- Van Triest B, Peters GJ. Thymidylate synthase: a target for combination therapy and determinant of chemotherapeutic response in colorectal cancer. *Oncology*. 1999;57(3):179–194. <https://doi.org/10.1159/000012030>.
- Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe Y. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res*. 1999;19(4B):3249–3252. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10652619>.
- Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J et al. Role of Genetic and Nongenetic Factors for Fluorouracil Treatment-Related Severe Toxicity: A Prospective Clinical Trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2131–2138. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182>.
- Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, Lucock M, Kim YI. Effect of the Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism on Chemosensitivity of Colon and Breast Cancer Cells to 5-Fluorouracil and Methotrexate. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(2):134–144. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh015>.
- Ramos-Esquível A, Chinchilla R, Valle M. Association of C677T and A1298C *MTHFR* Polymorphisms and Fluoropyrimidine-induced Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(8):4263–4270. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14428>.
- Xie C, Zhao J, Hua W, Tan P, Chen Y, Rui J et al. Effect of XPC polymorphisms on the response to platinum-based chemotherapy: a meta-analysis. *Oncol Targets Ther*. 2019;12:3839–3848. <https://doi.org/10.2147/OTT.S202617>.
- Ban N, Takahashi Y, Takayama T, Kura T, Katahira T, Sakamaki S et al. Transfection of glutathione S-transferase (GST)-pi antisense complementary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan, and etoposide. *Cancer Res*. 1996;56(11):3577–3582. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8758929>.
- Puerta-García E, Urbano-Pérez D, Carrasco-Campos MI, Pérez-Ramírez C, Segura-Pérez A, Calleja-Hernández et al. Effect of *DPYD*, *MTHFR*, *ABCB1*, *XRCC1*, *ERCC1* and *GSTP1* on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma. *Surg Oncol*. 2020;35:388–398. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.09.016>.
- Huang MY, Huang ML, Chen MJ, Lu CY, Chen CF, Tsai PC et al. Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):18–25. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3183415124>.
- Keam B, Im SA, Han SW, Ham HS, Kim MA, Oh DY et al. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: Results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker. *BMC Cancer*. 2008;8:148. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-148>.
- Badary DM, Elkabsh MM, Mady HH, Gabr A, Kroosh SS. Prognostic and Predictive Role of Excision Repair Cross-complementation Group 1 and Thymidylate Synthase in Colorectal Carcinoma Patients Received FOLFOX Chemotherapy: An Immunohistochemical Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020;28(10):741–747. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000841>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев

Концепция и дизайн исследования – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, В.М. Михайлович, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев

Написание текста – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов

Сбор и обработка материала – Д.С. Федоринов, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, С.А. Суржииков, М.А. Лядова

Обзор литературы – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов

Перевод на английский язык – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов

Анализ материала – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, М.А. Лядова, И.В. Сычев

Статистическая обработка – Д.С. Федоринов, И.В. Сычев

Редактирование – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, В.М. Михайлович, М.А. Лядова

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, В.М. Михайлович, В.Н. Галкин, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov, Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev

Study concept and design – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov, Vladimir M. Mikhailovich, Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev

Text development – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov

Collection and processing of material – Denis S. Fedorin, Sherzod P. Abdullayev, Anastasia A. Kachanova, Rustam N. Heydarov,

Igor A. Shashkov, Sergey A. Surzhikov, Marina A. Lyadova

Literature review – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov

Translation into English – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov

Material analysis – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov, Marina A. Lyadova, Ivan V. Sychev

Statistical processing – Denis S. Fedorin, Ivan V. Sychev

Editing – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov, Vladimir M. Mikhailovich, Marina A. Lyadova

Approval of the final version of the article – Denis S. Fedorin, Vladimir K. Lyadov, Vladimir M. Mikhailovich, Vsevolod N. Galkin,

Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev

Информация об авторах:

Федоринов Денис Сергеевич, старший лаборант кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; SPIN-код: 1079-8460; deni_fe@mail.ru

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий 4-м онкологическим отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>; SPIN-код: 5385-7889; vlyadov@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабевич, к.м.н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; SPIN-код: 1727-2158; shezodx5@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>; SPIN-код: 1214-8156; aakachanova@yandex.ru

Гейдаров Рустам Нураддин-оглы, сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-4971-2629>; SPIN-код: 2869-4294; rustam.heydarov@gmail.com

Шашков Игорь Александрович, к.х.н., сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-6037-730X>; SPIN-код: 7293-9006; igorshashkov@bk.ru

Михайлович Владимир Михайлович, д.б.н., заместитель заведующего лабораторией биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; <https://orcid.org/0000-0003-4894-1304>; SPIN-код: 3182-7990; 1351177@mail.ru

Суржиков Сергей Алексеевич, сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6043-1182>; SPIN-код: 5012-0760; ssergey77@mail.ru

Лядова Марина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; заведующая отделением химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; SPIN-код: 8220-2854; dr.lyadova@gmail.com

Сычев Иван Витальевич, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>; SPIN-код: 5162-3779; sychev_iv@bk.ru

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач Городской клинической онкологической больницы №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; SPIN-код: 3148-4843; Vsgalkin@mail.ru

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>; SPIN-код: 1146-9889; ivprectorat@inbox.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; SPIN-код: 4525-7556; dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Denis S. Fedorinov, Senior Assistant of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Oncologist, Chemotherapy Department No 1, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Vladimir K. Lyadov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Oncology Department No 4, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of Oncology Department, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroitelei Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>; vlyadov@gmail.com

Sherzod P. Abdullayev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; sherzodx5@gmail.com

Anastasia A. Kachanova, Junior Research Associate of Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>; aakachanova@yandex.ru

Rustam N. Heydarov, Research Associate of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4971-2629>; rustam.heydarov@gmail.com

Igor A. Shashkov, Cand. Sci. (Chem.), Research Associate of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6037-730X>; igorshashkov@bk.ru

Vladimir M. Mikhailovich, Dr. Sci. (Biol.), Deputy Head of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4894-1304>; 1351177@mail.ru

Sergey A. Surzhikov, Research Associate of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6043-1182>; ssergey77@mail.ru

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroitelei Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; Head of Department of Chemotherapy No. 1, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dr.lyadova@gmail.com

Ivan V. Sychev, Postgraduate of the Intermediate Level Therapy Department with Physiotherapy, Therapeutic Exercise Courses, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>; sychev_iv@bk.ru

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; Vsgalkin@mail.ru

Irina V. Poddubnaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Pro-Rector for Clinical Care and International Collaboration, Head of Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>; ivprectorat@inbox.ru

Dmitry A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru