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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2024 | Том 18 | № 8

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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

медицинский совет
2024 | Том 18 | №8
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Гастроэнтерология

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, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Мария Старицына, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
Для корреспонденции:
Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:
https://remedium.ru
Сайт журнала: https://www.med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

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

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 31 мая 2024 г.
Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2024

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:

eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.04.2024
№4	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.04.2024
№5	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна* *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович*	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.08.2024
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» *гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.10.2024
№17	«Гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2024
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.12.2024
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2024

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No.8
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Gastroenterology

Founder and publisher:
REMEDIUM 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:
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St., Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).
Correspondence address:
Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:
https://remedium.ru
Website of the journal:
https://www.med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.
Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office.
Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on May 31, 2024.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2024

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:
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.04.2024
No.5	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov*	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2024
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	31.05.2024
No.9	Pulmonology/Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.08.2024
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	30.09.2024
No.15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology *Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2024
No.19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.11.2024
No.20	Pulmonology/Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.12.2024
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2024

медицинский совет
2024 | Том 18 | №8
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

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

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (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 Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*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*)

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*)

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

medical council
meditsinskiy sovet
2024 | Vol. 18 | No. 8
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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 Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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. Vizel, 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. Erovichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*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. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

I.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*)

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

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

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

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

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

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

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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 Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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*)

медицинский совет
2024 | Том 18 | №8
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Новости. Открытия и события

Минушкин О.Н.
Абдоминальная спастическая боль: представления, диагностика, лечебные подходы 7

Функциональные заболевания органов ЖКТ

Жесткова Т.В.
Распространенность и факторы риска функциональных абдоминальных расстройств по данным опросного исследования у молодежи. 12

Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В., Пашкова Е.В.
Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании синдрома раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением 20

Заболевания пищевода и желудка

Рябоконь Р.В., Цуканов В.В., Хоржевский В.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
Оценка пролиферативной способности слизистой оболочки желудка при антральном гастрите с учетом типов кишечной метаплазии 28

Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Соколов Ф.С., Андреев Д.Н., Бычкова М.Н., Лобанова Е.Г., Старовойтова М.Ю.
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как фактор риска эрозий твердых тканей зубов. 36

Дудукчян Д.А., Саркисян Д.К., Андреев Д.Н.
Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания дерматологического профиля 43

Заболевания билиарной системы и печени

Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И.
Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени 50

Скворцов В.В., Еременко А.А., Виноградова М.В.
Современная фармакотерапия при синдроме холестаза 60

Саркарова М.Р., Маевская М.В.
Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в клиническом течении цирроза печени 66

Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К.
«Темная и светлая стороны» синдрома Жильбера 76

Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Васильев С.Ю., Попилов М.А.
Клинический опыт применения препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии хронического гепатита С с выраженным фиброзом печени. 82

Булатова И.А., Шевлюкова Т.П.
Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в разные возрастные периоды: обзор литературы 90

Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Коломыцев В.В., Горюнова Л.В.
Острый алкогольный гепатит – место современных гепатопротекторов 98

Гусева А.К., Охлобыстин А.В.
Изучение предикторов рецидива IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита 108

Смирнова О.В., Лагутинская Д.В., Каспарова И.Э.
Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени 116

Трухан Д.И., Рожкова М.Ю., Самойлова Ю.Г., Олейник О.А., Матвеева М.В.
Дисфункции билиарного тракта: возможности комбинированных препаратов растительного происхождения в качестве адъювантной терапии 124

Заболевания кишечника

Абдулганиева Д.И., Мухаметова Д.Д.
Влияние устекинумаба на внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом 135

Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Анучкин А.А., Гайворонский И.Н., Павлов А.И., Паценко О.Ю.
Хронический запор: современные возможности патогенетической терапии 145

Гаус О.В., Ливзан М.А., Гавриленко Д.А.
На приеме пациент с диареей: алгоритм действий врача 154

Коморбидный пациент

Маевская М.В., Оковитый С.В.
Возможности применения лактитола при заболеваниях, ассоциированных с неправильным образом жизни 162

Цуканов В.В., Васютин А.В., Смольникова М.В., Хирлиг-оол С.Х., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л.
Полиморфизм генов маркеров апоптоза в крови у коренных жителей с раком желудка в Республике Тыва 170

16+

medical council meditsinskiy sovet 2024 | Vol. 18 | No.8
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Content

Content

News, discoveries and events

Minushkin O.N.
Abdominal spastic pain: concepts, diagnosis, treatment approaches 7

Functional gastrointestinal diseases

Zhestkova T.V.
Prevalence and risk factors of functional abdominal disorders according to a survey study among young people 12

Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V., Pashkova E.V.
Potential role of short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome in overweight and obese individuals 20

Diseases of the esophagus and stomach

Tsukanov V.V., Ryabokon R.V., Khorzhevskii V.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L.
Epithelial cell proliferation index in patients with atrophic gastritis depending on the presence of complete or incomplete intestinal metaplasia in the gastric antrum 28

Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I., Sokolov F.S., Andreev D.N., Bychkova M.N., Lobanova E.G., Starovoytova M.Yu.
Gastroesophageal reflux disease as a risk factor of dental hard tissues erosions 36

Dudukchyan D.A., Sarkisyan D.K., Andreev D.N.
Helicobacter pylori infection and dermatological diseases. 43

Liver diseases

Krolevets T.S., Livzan M.A., Syrovenko M.I.
The role of short-chain fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease 50

Skvortsov V.V., Eremenko A.A., Vinogradova M.V.
Modern pharmacotherapy for cholestasis syndrome 60

Sarkarova M.R., Maevskaya M.V.
Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the clinical course of liver cirrhosis 66

Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K.
"Dark and bright sides" of Gilbert's syndrome 76

Konstantinov D.Yu., Popova L.L., Vasiliev S.Yu, Popilov M.A.
Clinical experience of using Polysorb in complex pathogenetic therapy of chronic hepatitis C with severe liver fibrosis 82

Bulatova I.A., Shevlyukova T.P.
Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in women at different age periods: literature review 90

Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Kolomytsev V.V., Goryunova L.V.
Acute alcoholic hepatitis – the role of modern hepatoprotectors 98

Guseva A.K., Okhlobystin A.V.
Identification of relapse predictors of IgG4-related sclerosing cholangitis. 108

Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V., Kasparova I.E.
Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defence system in non-alcoholic fatty liver disease 116

Trukhan D.I., Rozhkova M.Yu., Samoilova Iu.G., Oleynik O.A., Matveeva M.V.
Biliary tract dysfunctions: Possibilities of combined drugs of plant origin as advantage therapy. 124

Bowel disease

Abdulganieva D.I., Mukhametova D.D.
Effect of ustekinumab on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis 135

Ardatskaya M.D., Butorova L.I., Anuchkin A.A., Gaivoronsky I.N., Pavlov A.I., Patsenko O.Yu.
Chronic constipation: current options of pathogenetic therapy 145

Gaus O.V., Livzan M.A., Gavrilenko D.A.
At an appointment with a patient with diarrhea: the doctor's algorithm of actions 154

Comorbid patient

Maevskaya M.V., Okovityi S.V.
Lactitol properties in the treatment of patients with lifestyle-related diseases. 162

Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Smolnikova M.V., Hirlig-ool S.Kh., Kasparov E.V., Tonkikh Ju.L.
Polymorphism of apoptosis marker genes in the blood of indigenous people with gastric cancer in the Republic of Tyva 170

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-218

Информация / Information

Абдоминальная спастическая боль: представления, диагностика, лечебные подходы

О.Н. Минушкин, https://orcid.org/0000-0002-7723-7992, oleg.minushkin@bk.ru

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

Abdominal spastic pain: concepts, diagnosis, treatment approaches

Oleg N. Minushkin, https://orcid.org/0000-0002-7723-7992, oleg.minushkin@bk.ru

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

Данное сообщение представляет результаты симпозиума, проведенного в рамках 49-й Всероссийской научно-практической конференции Intestinum-2023. Участниками симпозиума были В.Т. Ивашкин, Е.А. Полуэктова, О.Н. Минушкин, В.И. Симаненков, И.Г. Пахомова, О.С. Шифрин; сопредседателями симпозиума – В.Т. Ивашкин и О.Н. Минушкин. В настоящее время в гастроэнтерологии в рамках Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлена преимущественно органическая нозология, а из функциональных заболеваний лишь одна патология – синдром раздраженного кишечника. Его оценке и был посвящен симпозиум. Всеми участниками было единодушно отмечено, что представление о синдроме раздраженного кишечника динамично развивается. Так, в последних рекомендациях (Римские критерии IV пересмотра, 2016) предложено в качестве нового патогенетического механизма рассматривать несостоятельность межэпителиальных контактов, которая формирует внутрислизистое малое воспаление, что важно и в хронизации процесса, и в лечении.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является самостоятельной нозологией, сформированной функциональными расстройствами кишечника, ее обязательными компонентами являются боль в животе, изменение частоты и формы стула, проходящие (уменьшающиеся) после дефекации. Симптомокомплекс СРК, кроме обязательных компонентов, может включать:

- моторно-секреторные расстройства;
- висцеральную гиперчувствительность;
- изменение бактериальной флоры;
- нарушение целостности эпителиального барьера;
- кишечно-мозговую дисфункцию.

В разные отрезки времени СРК может формироваться разными симптомами и иметь разную степень выраженности.

Первое установившееся определение СРК было дано в Риме на совещании международной группы экспертов по изучению функциональной патологии ЖКТ в 1988 г. В последующем определение и критерии оценки изменились, дополнились. Изменилась и классификация СРК. Последние рекомендации были предложены в 2016 г. (Римские критерии IV пересмотра) [1]. Исходя из них, классификационно предложено выделять (по преобладающей форме стула):

1) СРК с запором (IBS-C): твердый стул – более 25% дефекаций, жидкий – менее 25%.

2) СРК с диареей (IBS-D): жидкий стул – более 25% дефекаций, твердый – менее 25%.

3) СРК смешанный (IBS-M): твердый стул – более 25% дефекаций, жидкий – более 25%.

4) неклассифицируемый СРК (IBS-U): консистенция стула соответствует критериям IBS-C, B или M.

Распространенность СРК разная (от 9 до 48%), в зависимости от региона, средний возраст больных – 24–41 год. В качестве основополагающей концепции развития рассматривается биопсихосоциальная модель, в которой в разные отрезки времени ведущую роль играют разные факторы, формирующие патогенез и клиническую картину. Все эти данные легли в основу проведенного симпозиума, краткое изложение которого и проведенная дискуссия представлены в настоящем сообщении.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТАВЛЕННЫХ МАТЕРИАЛАХ

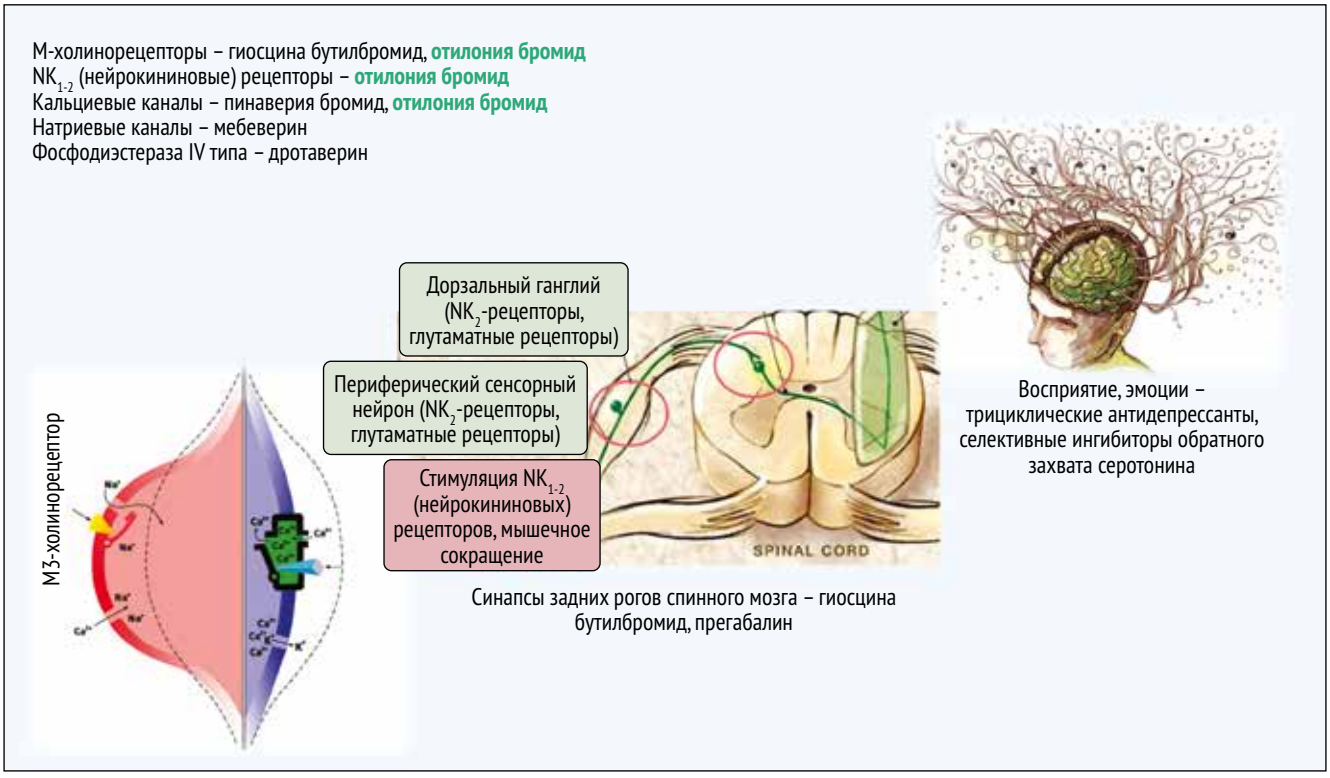
В докладе **В.Т. Ивашкина** и **Е.А. Полуэктовой** подчеркнута ведущая роль нарушения равновесия центральной нервной системы (ЦНС) и функциональной активности кишечника в формировании СРК, а ведущими механизмами формирования боли является нарушение микробиоты и повреждение слизисто-эпителиального барьера. Перечисленные компоненты способствуют развитию бактериальной транслокации и малого воспаления. В сообщении рассмотрены основные типы нарушения моторики: гиперсегментарный гиперкинез, дистонический гипо- или акинез и антиперистальтический гиперкинез. Все это позволило определить точки приложения лекарственных молекул (*рис. 1*)[1]. Через указанные структуры реализуют свой эффект лекарственные молекулы, восстанавливая моторику и купируя боль.

В сообщении **О.Н. Минушкина** представлены виды и типы болей, их локализация. К ведущим типам боли

[1] Данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

© Минушкин ОН, 2024

Рисунок 1. Возможные точки приложения лекарственных молекул для нормализации мышечного сокращения/уменьшения болевой чувствительности*



Слайд предоставлен профессором В.Т. Ивашкиным и профессором Е.А. Полуэктовой.
* Данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

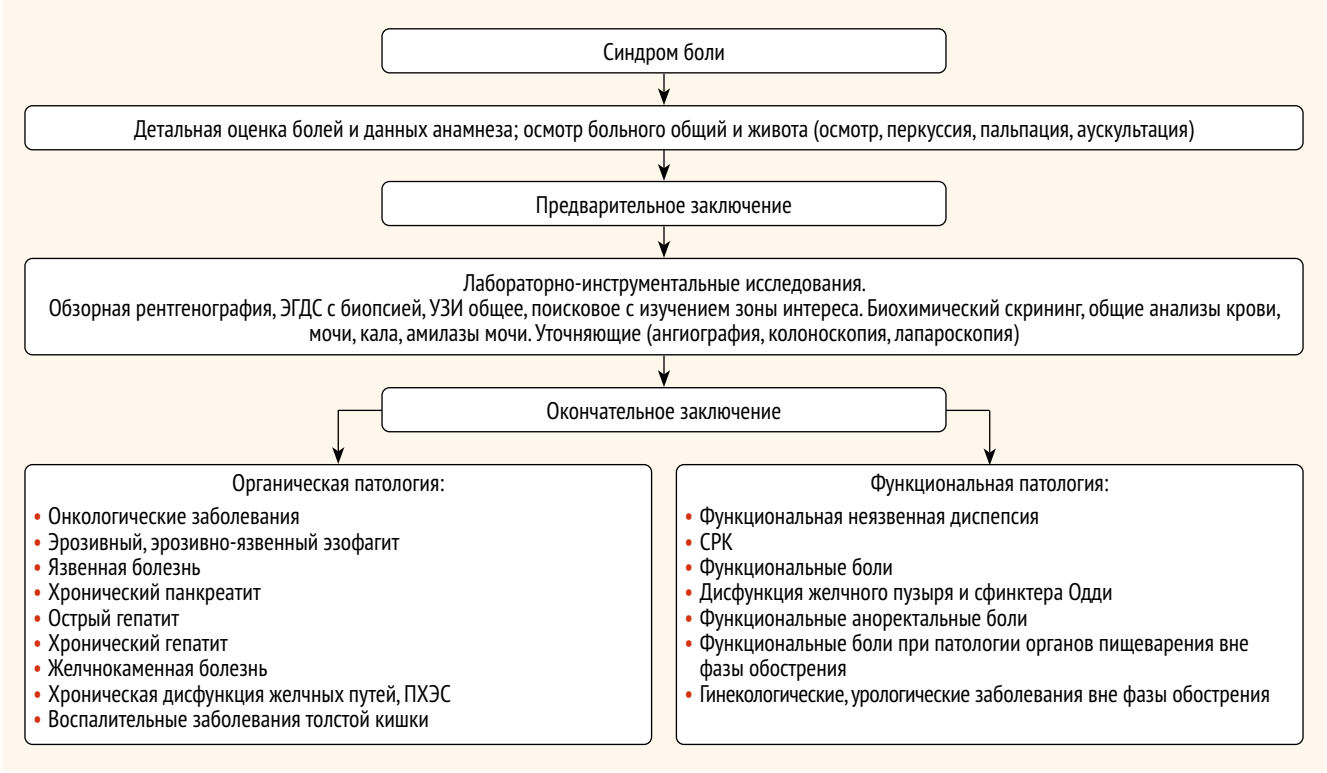
отнесены висцеральная и париетальная. Для СРК характерна висцеральная боль, которая в клиническом отношении представлена вегетативными реакциями [2]. Представлены типы рецепторов, через которые реализуются и клинические проявления. Они же являются точками приложения лекарственных молекул. Среди них основными являются высокопороговые механорецепторы, ноцицепторы интенсивности и «молчащие» ноцицепторы, которые возбуждаются при тканевом повреждении. Диагностика осуществляется на основе предлагаемого алгоритма (*рис. 2*).

Выбор максимально эффективного спазмолитика зависит от выраженности эффекта и зоны распространения действия препарата и совершается на основании анализа, приведенного в *табл. 1*. Сравнительная характеристика имеющихся в арсенале врача спазмолитиков показала, что для лечения именно спастических расстройств кишечника наиболее предпочтительный вариант – отилония бромид (Спазмомен), появившийся на российском рынке. Более подробно разобран механизм действия и результаты отечественных и европейских исследований, которые подтверждают высокую эффективность Спазмомена при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов. Перечисленные качества ставят препарат в ряд препаратов выбора для лечения СРК и других спастических нарушений дистального отдела кишечника. Это подтверждают не только европейские исследования, которые представлены в сообщении, но и отечественные, приведенные в *табл. 2*, результаты собственных исследований (1995 г., соисследователи – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, Л.К. Соколов, П.А. Никифоров).

В сообщении **В.И. Симаненкова** представлена сравнительная клинико-фармакологическая характеристика миотропных спазмолитиков. Приведен обзор 318 публикаций из 41 страны (Северная Америка представлена Канадой и Соединенными Штатами; страны Азии и Европы). При этом отмечена общая эффективность спазмолитиков, превосходящая плацебо, малое количество побочных эффектов (которые представлены антихолинэргическими эффектами). Отмечено, что основной механизм действия спазмолитиков – рецепторный, реализующийся через серотонинергические, мотилинергические, грелинергические, холинергические (M_1, M_2, M_3), H_1-гистаминергические и β-адренергические рецепторы (B_3) [3]. Представлена схема точек приложения действия основных групп спазмолитиков (фармакологических мишеней), что очень важно для практики (*рис. 3*).

В сообщении **И.Г. Пахомовой** (Санкт-Петербург) рассмотрены возможности купирования абдоминальной боли при СРК на клиническом примере. Показано, что боль связана со спазмом, подчеркнуты особенности боли: локализация – любая часть брюшной полости; не всегда боль купируется после дефекации, может только уменьшаться; не беспокоит ночью. Автор подчеркивает, что ведущая роль в патогенезе боли при СРК отводится висцеральной гиперчувствительности и повышению чувствительности при нормальном пороге восприятия боли. Диагностика СРК осуществлялась согласно рекомендациям

Рисунок 2. Алгоритм диагностики при болях в животе



ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ПХЭС – постхолецистэктомический синдром; СРК – синдром раздраженного кишечника.

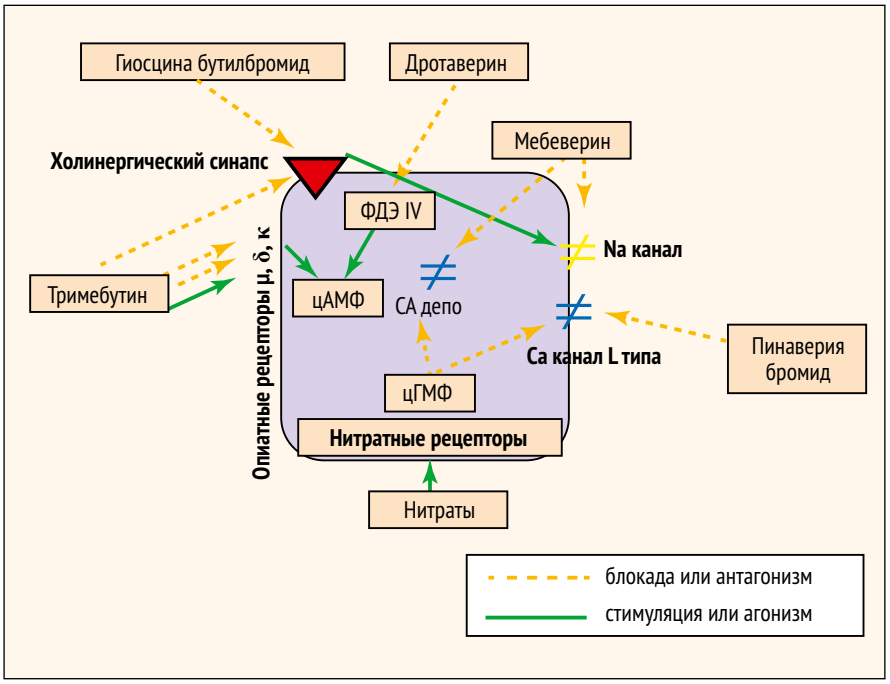
Таблица 1. Выбор максимально эффективного спазмолитика

Зона действия	Но-шпа	Папаверин	Мебеверин	Дицетел	Дикловерин	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	–	+	+	–	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	+	++	+	++++	++
Кишечник	+++	++	+++	++	++	–	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	–	+/–	+/–	–	–
Матка	++	+	–	–	–	–	–
Сосуды	+	++	–	–	–	–	–

Таблица 2. Эффективность лечения препаратом Спазмомен пациентов со спастическими болями в животе

Критерий оценки и их динамика	Больные синдромом раздраженного кишечника (запор, диарея), n = 20	Спастические кишечные боли в животе (вторичные), n = 20	Примечания
1. Исходная позиция (боли в нижней части живота и кишечная диспепсия различной степени выраженности)	100%	100%	Все больные (40) были разделены на 2 группы: • 1-я – основная (СРК), • 2-я –сравнения
2. Уменьшение боли	100%	70%	Четкий эффект в 1-й группе. Нечеткий эффект у 50% 2-й группы
3. Купирование боли	90% (18 больных)	45% (9 больных)	С сохранением кишечной диспепсии в меньшей степени выраженности
4. Сохранение в прежнем объеме	2 (10%)	11 (55%)	Количественно, но выраженность уменьшилась
5. Динамика кишечной диспепсии	1-я группа – динамика наряду с болями	2-я группа – кишечная диспепсия сохранилась, уменьшилась в интенсивности	–

● ***Рисунок 3.*** Точки приложения основных групп спазмолитиков ([3] с дополнением)



ФДЭ IV – ингибиторы фосфодиэстеразы-4; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Общества гастроэнтерологов Российской Федерации и Ассоциации гастроэнтерологов Российской Федерации. В лечении используется диета с ограничением моно-, ди-, олигосахаридов; в фармакотерапии – пошаговое применение миотропных спазмолитиков в зависимости от эффекта, других мышечных релаксантов (регуляторов транспорта кальция, регуляторов опиоидных, серотониновых рецепторов и комбинированных препаратов) [4].

В 2023 г. на отечественном фармакологическом рынке появился миотропный спазмолитик Спазмомен – препарат с тройным механизмом действия, устраняющий симптомы основных вариантов СРК. Механизм действия представлен на *рис. 4*[2] [5, 6]. Появление данного препарата позволяет надеяться на повышение эффективности лечения. Указанные европейские работы подкрепляют это. Приведенный в работе пример (пациентка У.) хорошо иллюстрирует основные теоретические вопросы учения об СРК и их применения в ведении конкретного больного.

В сообщении **О.С. Шифрина**, посвященном преимущественно диагностике СРК, предварительно дано классическое описание симптоматики, формирующей симптомокомплекс СРК, на основании которого исключается иная патология – воспалительная, опухолевая и другие заболевания органов брюшной полости, которые характеризуются функциональными расстройствами, схожими с СРК [7].

Вторая часть выступления была посвящена лечению СРК, при этом предпочтение было отдано фармпрепаратам, влияющим на психоэмоциональные и спастические компоненты патогенеза. Оценивая разные группы спазмолитиков на основании опубликованных работ, в том числе и недавно вошедший в фармакологический арсенал Спазмомен, отмечались преимущества использования данного препарата.

[2] Государственный реестр лекарственных средств. Спазмомен®. Номер ЛСР-007995/10, дата регистрации 12.08.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=388d55de-05d3-419f-bc09-45ac9175a9a2

● ***Рисунок 4.*** Механизм действия препарата Спазмомен* [5, 6]

СРК – синдром раздраженного кишечника; ОБ – отилония бромид.
* Государственный реестр лекарственных средств. Спазмомен®. Номер ЛСР-007995/10, дата регистрации 12.08.2010. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=388d55de-05d3-419f-bc09-45ac9175a9a2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заслушав и обсудив представленные доклады, участники симпозиума констатировали, что боль является основным проявлением СРК. В формировании боли принимают участие многие составляющие:

- расстройство моторики;
- нарушения в кишечной флоре;
- нарушение взаимодействия ЦНС и кишечника;
- висцеральная гиперчувствительность;
- несостоятельность межэпителиальных контактов.

При этом ведущим механизмом является спазм. Другие составляющие симптомокомплекса могут быть представлены либо отсутствовать. Признав, что боль в большинстве случаев носит спастический характер, следует заключить, что основной группой используемых препаратов являются спазмолитики. Обзор данной группы препаратов был представлен и обсужден. Особые надежды большинство выступающих возложили на Спазмомен, недавно появившийся на отечественном фармакологическом рынке.

В ходе дискуссии В.Т. Ивашкиным был поставлен вопрос: как часто диагностируется боль как единственная классификационная единица? Участие в дискуссии приняли О.Н. Минушкин и В.И. Симаненков, мнение которых свелось к тому, что такая ситуация возможна, но встречается в практике крайне редко (а может и не встречаться).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, боль при СРК носит спастический характер, и основное место в ее лечении занимают спазмолитики.

Поступила / Received 30.04.2024
Принята в печать / Accepted 13.05.2024

Список литературы / References

1. 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.
2. Минушкин ОН. Синдром раздраженного кишечника: трансформация взглядов. *Медицинский совет.* 2023;(8):168–173. https://doi.org/10.21518/ms2022-054.
Minushkin ON. Irritable bowel syndrome: shifts in point of view. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(8):168–173. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-054.
3. Симаненков ВИ, Лутаенко ЕА. Клинико-фармакологические аспекты терапии спастической абдоминальной боли. *Медицинский совет.* 2014;(13):34–39. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/707.
Simanenkov VI, Lutaenko EA. Clinico-pharmacological aspects of treatment of spastic abdominal pain. *Meditsinskiy Sovet.* 2014;(13):34–39. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/707.
4. Гаус ОВ, Ливзан МА. Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(15):102–111. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
Gaus OV, Livzan MA. Fundamental basis for the formation of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(15):102–111. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
5. Spinelli A. Irritable bowel syndrome. *Clin Drug Investig.* 2007;27(1):15–33. https://doi.org/10.2165/00044011-200727010-00002.
6. Triantafillidis JK, Malgarinos G. Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: a literature review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:75–82. https://doi.org/10.2147/CEG.S46291.
7. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин 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.

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-193

Оригинальная статья / Original article

Распространенность и факторы риска функциональных абдоминальных расстройств по данным опросного исследования у молодежи

Т.В. Жесткова, https://orcid.org/0000-0002-6505-1031, t-zhestkova@bk.ru

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Резюме

Введение. Этиологические аспекты функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) не ясны, эпидемиология заболеваний в возрастных группах и социумах может помочь в понимании стартовых причин патологии.

Цель. Оценить факторы риска развития и распространенность абдоминальных симптомов, характерных для ФД и СРК, среди активных пользователей интернет-сообществ.

Материалы и методы. Проведен анонимный онлайн-опрос среди студентов медицинского университета. Анкета содержала вопросы о характерных для ФД и СРК жалобах за последнюю неделю, «тревожных» симптомах, личностных характеристиках респондента и возможных факторах риска: курение, семейный анамнез, прием антибиотиков, препаратов железа, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Результаты. В исследование включено 983 респондента в возрасте 18–26 лет, 279 мужчин и 704 женщины. Симптомы неисследованных регулярных (>1 раза в нед.) постпрандиальных диспепсических расстройств, вздутия живота и абдоминальной боли выявлены у 391 (39,8%) человека, из них 29% мужчин и 44% женщин ($p < 0,001$). Факторами риска для регулярных неисследованных расстройств было наличие родственников с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ОШ 2,05 [1,56; 2,70]), женский пол (ОШ 1,92 [1,43; 2,59]), прием НПВС (ОШ 1,48 [1,14; 1,91]), для женщин – курение (ОШ 2,24 [1,57; 3,18]). Критериям ФД соответствовало 6,5% респондентов, из них с изолированной эпигастральной болью – 23,4%, изолированным постпрандиальным дистресс-синдромом – 26,6%, сочетанным вариантом ФД – 50% человек. Критериям СРК соответствовало 2,5% респондентов, из которых у 64% был overlap-синдром с ФД. Наличие ФД было связано с приемом НПВС: $r = 0,081$; $p = 0,011$ (ОШ 1,95 [1,16; 3,30]).

Выводы. Распространенность ФД и/или СРК среди лиц 18–26 лет составляет 7,4% без достоверных различий среди мужчин и женщин. Прием НПВС может рассматриваться как фактор, способствующий развитию ФД.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, абдоминальная боль, функциональные заболевания, факторы риска

Для цитирования: Жесткова ТВ. Распространенность и факторы риска функциональных абдоминальных расстройств по данным опросного исследования у молодежи. *Медицинский совет*. 2024;18(8):12–18. https://doi.org/10.21518/ms2024-193.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence and risk factors of functional abdominal disorders according to a survey study among young people

Tatyana V. Zhestkova, https://orcid.org/0000-0002-6505-1031, t-zhestkova@bk.ru

Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Introduction. The etiological aspects of functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) are not clear; the epidemiology of diseases in age groups and societies can help in understanding the starting causes of the pathology.

Aim. To assess the risk factors for the development and prevalence of abdominal symptoms characteristic of FD and IBS among active users of Internet communities.

Materials and methods. An anonymous online survey was conducted among medical university students. The questionnaire contains questions about complaints typical of FD and IBS over the past week, "alarm" symptoms, personal characteristics of the respondent and possible risk factors: smoking, family history, taking antibiotics, iron pills, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Results and discussion. The study included 983 respondents aged 18–26 years, 279 men and 704 women. Symptoms of unstudied regular (>1 time per week) postprandial dyspeptic disorders, bloating and abdominal pain were identified in 391 (39.8%) people, of which 29% were men and 44% were women ($p < 0.001$). Risk factors for regular unstudied disorders were having relatives with chronic gastrointestinal diseases (OR 2.05 [1.56, 2.70]); female gender (OR 1.92 [1.43, 2.59]); taking NSAIDs (OR 1.48 [1.14; 1.91]); for women – smoking (OR 2.24 [1.57; 3.18]). 6.5% of respondents met the criteria for FD, of which

© Жесткова ТВ, 2024

23.4% had isolated epigastric pain, 26.6% had isolated postprandial distress syndrome, and 50% had combined FD. 2.5% of respondents met the criteria for IBS, 64% of whom had overlap syndrome with FD. The presence of FD was associated with NSAIDs use: r = 0.081; p = 0.011 (OR 1.95 [1.16; 3.30]).
Conclusions. The prevalence of FD and/or IBS among people aged 18–26 years is 7.4%, with no significant differences between men and women. Taking NSAIDs can be considered as a factor contributing to the development of FD.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, abdominal pain, functional diseases, risk factors

For citation: Zhestkova TV. Prevalence and risk factors of functional abdominal disorders according to a survey study among young people. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):12–18. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-193.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания органов пищеварения характеризуются яркой клинической картиной, значимой эпидемиологией и длительным течением, ухудшающим качество жизни больных [1–4]. Наиболее часто пациентов беспокоят абдоминальная боль и дискомфортные ощущения, связанные с нарушением моторики [1, 2]. Несмотря на различные перспективы развития и исхода органических и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, они могут иметь одинаковые факторы риска (семейная предрасположенность, курение, перенесенная инфекция), а субъективные ощущения пациентов бывают схожими [1, 2, 4]. Этиологические аспекты многих болезней органов пищеварения не ясны, представлены теориями, механизмами развития, или как дисбаланс эндогенных и экзогенных факторов, вызывающий клеточно-тканевую дисфункцию [1–6]. Эпидемиология заболеваний в возрастных группах и социумах может помочь в поиске и понимании стартовых причин патологии. В данном аспекте однородные социально-культурные сообщества достоверней отражают факторы риска наиболее распространенных заболеваний [7–9].

Цель – оценить факторы риска развития и распространенность абдоминальных симптомов, характерных для функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) среди активных пользователей интернет-сообществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 2023 г. среди студентов ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и было одобрено на заседании ЛЭК (протокол № 5 от 05.12.2022). К участию в опросе приглашались лица 18 лет и старше. Критерии включения в исследование: добровольное участие в онлайн-опросе. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, полностью не завершенное анкетирование.

Для оценки изучаемых параметров применялся метод онлайн-опроса, для чего была создана анкета «Факторы развития и распространенность функциональных заболеваний» и использован онлайн-инструмент для создания форм обратной связи «Google Формы». Ссылка на анкетирование была размещена в социальной сети «ВКонтакте» на личной странице исследователя и в сообществе студентов медицинского университета.

При составлении анкеты были учтены основные положения клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике ФД и СРК, использован опросник оценки клинических проявлений функциональных заболеваний «7×7» [1, 2, 10]. Анкетирование предваряло обращение к респонденту, объясняющее цель исследования, его анонимность, добровольность и безвозмездность. Также введение разъясняло термины ФД и СРК. Анонимность исследования обеспечивалась запретом на сбор адресов электронной почты респондентов. Повторно проходить опрос и отправлять форму не разрешалось. Первый вопрос анкеты предлагал выразить добровольное информированное согласие на участие в анкетировании, кликнув в графе «да».

Анкета содержала 2 блока вопросов. В первом блоке запрашивалась информация о пациенте: пол, возраст, род деятельности, рост, вес; а также предлагалось выбрать один из вариантов ответа: «да» или «нет» на следующие утверждения:

- курение;
- прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в течение последнего месяца (обезболивающие, жаропонижающие);
- прием антибиотиков в течение последнего месяца;
- прием препаратов железа в течение последнего месяца;
- перенесенная COVID-19 инфекция в течение последнего месяца;
- имеются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, за исключением ФД и СРК;
- имеются диагностированные врачом ФД и/или СРК;
- имеются кровные родственники с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта;
- немотивированное снижение массы тела в течение года;
- необъяснимое повышение температуры тела в течение месяца;
- имеется примесь крови в кале.

Второй блок вопросов предваряла инструкция: «Ответьте, пожалуйста, были ли у Вас в течение последних 7 дней следующие жалобы?». Предусматривалось 2 варианта ответа «да» или «нет»:

- боль в области желудка (в верхней средней части живота);
- чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота);
- чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды;
- раннее насыщение (возникает раннее чувство сытости);

- боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника;
- вздутие живота;
- стул реже 3 раз в неделю;
- частый стул (более 2 раз в день);
- форма кала жидкая или кашицеобразная;
- форма кала твердая «орешками»;
- перечисленные выше 1 или несколько симптомов присутствуют более 6 мес.

При наличии у респондента «боли» и/или «чувства жжения» предлагалось указать степень выраженности (незначительная, умеренная, выраженная), частоту (сколько раз в неделю, за день), время возникновения симптома (постоянно, только днем, днем и ночью), характер (нарастающая). Участники исследования могли выбрать несколько вариантов ответа. Присутствие таких симптомов, как «чувство переполнения в области желудка», «раннее насыщение», «вздутие живота», «частый стул» требовало характеристики частоты их возникновения. Для выявления респондентов с ФД и СРК использовали Римские критерии IV [1, 2, 4].

Качество заполнения формы проверялось на смысловую адекватность открытых ответов и завершенность анкетирования. В итоге проведенного контроля результатов опроса из исследования были исключены 11 ответов респондентов в возрасте 17 лет. В исследовании приняли участие 1019 человек от 18 до 69 лет, из которых 96,5% были лица ⩽26 лет. Учитывая единичные ответы респондентов старшего возраста, статистически обработаны 983 ответа участников 18–26 лет.

Статистическая обработка материала исследования проводилась при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2010, SPSS Statistics 13.0 с использованием критерия $\chi 2$ Пирсона, для изучения меры риска рассчитывались отношения шансов и 95% доверительный интервал (ОШ [95%ДИ]). При проведении корреляционного анализа применялась корреляция Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст 983 участников исследования был от 18 до 26 лет и в среднем составил 20,0 ± 0,05 года. Анкету заполнили 279 мужчин (19,91 ± 0,09 года) и 704 женщины (20,07 ± 0,06 года). Большинство респондентов – 897 (91,3%) – обозначили свою деятельность как «учащийся», 37 (3,8%) опрошенных ответили, что род их деятельности «здравоохранение», 19 (1,9%) лиц выбрали – «образование», оставшиеся 30 (3,1%) ответов включали: «сфера обслуживания и торговля»; «бизнес и администрирование»; «искусство и культура»; «промышленность и строительство»; «наука»; «другое». Таким образом, можно полагать, что большинство участников исследования были студентами медицинского университета.

Установлена распространенность факторов, вероятно способствующих развитию симптомов, характерных для ФД и СРК: курили 27,4% опрошенных; имели родственников с заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 30,8% респондентов; в течение последнего месяца принимали антибиотики – 10,6%, НПВС – 47,1%, препараты железа – 6,5% лиц; COVID-19 инфекция регистрировалась у 1,2% человек. Некоторые изучаемые параметры рассматривались и в качестве самостоятельных причин абдоминальной симптоматики, например, лекарственно индуцированной, и/или «тревоги» в отношении конкурирующей патологии.

Избыточная масса тела и ожирение выявлялись у 21,1% опрошенных, в том числе страдали ожирением 6,6% лиц; дефицит массы тела установлен у 13,6% человек. Мужчины чаще страдали избыточной массой и ожирением, чем женщины, соответственно 89 (31,9%) и 118 (16,8%), $p < 0,001$. Однако нужно учитывать, что повышенный индекс массы тела у мужчин может отражать не только избыток жировой, но и мышечной ткани.

У 20,1% опрошенных в анамнезе были зарегистрированы хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе у 5,2% лиц – ФД и/или СРК. Наличие у респондентов кровных родственников с хроническими заболеваниям желудочно-кишечного тракта (30,8% лиц) коррелировало с любыми имеющимися заболеваниями органов пищеварения у них самих: $r = 0,32$; $p < 0,001$ (ОШ 5,36 [3,77; 7,63]); меньшая связь выявлена в отношении зарегистрированных ФД и/или СРК: $r = 0,16$; $p = 0,035$ (ОШ 4,11 [2,29; 7,37]).

Необъяснимое повышение температуры тела в течение месяца отмечали 10,7% лиц, данный тревожный симптом находился в слабой корреляционной связи с немотивированным снижением массы тела в течение года (9,8% респондентов), $r = 0,16$; $p < 0,001$ и с наличием примеси крови в кале (1,6% человек), $r = 0,14$; $p < 0,001$.

Выявлены достоверные гендерные отличия в распространенности некоторых изучаемых параметров (*табл. 1*).

Результаты опроса по второму блоку анкеты установили, что боль в области желудка испытывали 267 (27,2%) респондентов, из них 85,4% охарактеризовали ее как незначительную или умеренную, 8,6% – как выраженную или умеренную, 11,6% человек отметили постоянную боль или ночную.

Чувство жжения в области желудка беспокоило 163 (16,6%) участников исследования, из них незначительные или умеренные ощущения испытывали – 84,7%; выраженные или умеренные – 6,7% лиц; 11,7% человек указали, что чувство жжения возникает днем и ночью или присутствует постоянно.

Боль в животе, уменьшающуюся после опорожнения кишечника, отметили 202 (20,5%) респондента, из них описали как незначительную или умеренную – 68,8%; как выраженную или умеренную – 6,4%, как постоянную или беспокоящую днем и ночью – 8,9% лиц; некоторые участники не дали описания болевого симптома.

Таким образом, общее количество человек, имеющих какую-либо абдоминальную боль и/или чувство жжения в желудке, составило 432 (43,9%) респондента, из них 79,9% лиц расценивали их интенсивность как незначительную или умеренную; 67,1% испытывали эти симптомы не чаще 1 раза в нед. У 170 опрошенных продолжительность

● ***Таблица 1.*** Результаты опроса мужчин и женщин по первому блоку анкеты «Факторы развития и распространенность функциональных заболеваний»
● ***Table 1.*** Results of a survey of men and women in the first block of the questionnaire "Development factors and prevalence of functional diseases"

Вопрос	Ответ «да», абс. (%)	
	Мужчины (n = 279)	Женщины (n = 704)
Курение	98 (35,1%)	171 (24,3%)**
Прием НПВС в течение последнего месяца	88 (31,5%)	375 (53,3%)***
Прием антибиотиков в течение последнего месяца	29 (10,4%)	75 (10,7%)
Прием препаратов железа в течение последнего месяца	5 (1,8%)	59 (8,4%)***
Перенесенная COVID-19 инфекция в течение последнего месяца	4 (1,4%)	8 (1,1%)
Имеются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, за исключением ФД и СРК	42 (15,1%)	105 (14,9%)
Имеются диагностированные врачом ФД и/или СРК	14 (5,0%)	37 (5,3 %)
Имеются кровные родственники с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта	72 (25,8%)	231 (32,8%)*
Немотивированное снижение массы тела в течение года	13 (4,7%)	83 (11,8%)**
Необъяснимое повышение температуры тела в течение месяца	20 (7,2%)	85 (12,1%)*
Имеется примесь крови в кале	4 (1,4%)	12 (1,7%)

Примечание. Достоверные различия с мужчинами по критерию Пирсона $\chi 2$: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

● ***Таблица 2.*** Результаты опроса мужчин и женщин по второму блоку анкеты «Факторы развития и распространенность функциональных заболеваний»
● ***Table 2.*** Results of a survey of men and women in the second block of the questionnaire "Development factors and prevalence of functional diseases"

Вопрос	Ответ «да», абс. (%)	
	Мужчины (n = 279)	Женщины (n = 704)
Боль в области желудка (в верхней средней части живота)	54 (19,4%)	213 (30,3%)**
Чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота)	45 (16,1%)	118 (16,8%)
Чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды	99 (35,5%)	328 (46,6%)**
Раннее насыщение (возникает раннее чувство сытости)	46 (16,5%)	211 (30,0%)***
Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника	37 (13,3%)	165 (23,4%)***
Вздутие живота	62 (22,2%)	337 (47,9%)***
Стул реже 3 раз в нед.	15 (5,4%)	89 (12,6%)**
Частый стул (более 2 раз в день)	62 (22,2%)	134 (19,0%)
Форма кала жидкая или кашицеобразная	42 (15,1%)	84 (11,9%)
Форма кала твердая «орешками»	42 (15,1%)	193 (27,4%)***

Примечание. Достоверные различия с мужчинами по критерию Пирсона $\chi 2$: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

болевых ощущений составляла более 6 мес., из них 70 (41,2%) человек сообщили о наличии какого-либо хронического заболевания желудочно-кишечного тракта, включая ФД и СРК. Боль в области желудка чаще беспокоила респондентов, чем чувство жжения, в 1,6 раза ($p < 0,001$) или чем боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника, в 1,3 раза ($p < 0,01$). Установлены достоверные гендерные отличия в распространенности абдоминальных симптомов (*табл. 2*). У женщин абдоминальная боль (в желудке и/или связанная с дефекацией) выявлялась на 21,1% чаще, чем у мужчин, соответственно 53,7 и 32,6%; $p < 0,001$ (ОШ 2,40 [1,79; 3,20]).

Чувство переполнения в области желудка после еды присутствовало у 427 (43,4%) опрошенных, раннее насыщение беспокоило 257 (26,1%) респондентов. В целом постпрандиальная симптоматика регистрировалась у 514 (52,3%) опрошенных, у 45,5% из них не чаще 1 раза в нед. Мужчин постпрандиальные симптомы беспокоили реже женщин на 15,5%, соответственно 41,2 и 56,7% ($p < 0,001$).

У 156 опрошенных продолжительность постпрандиальных симптомов составляла более 6 мес., из них только 61 человек (39,1%) имел какое-либо хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, включая ФД и СРК.

Вздутие живота беспокоило 399 (40,6%) респондентов, у 62,4% из них не более 1 раза в нед., у женщин симптом выявлялся на 25,7% чаще ($p < 0,001$). Более 6 мес. вздутие живота беспокоило 141 респондента, из которых 51 (36,2%) человек указал о наличии у них какого-либо хронического заболевания желудочно-кишечного тракта, включая ФД и СРК.

Выявлены гендерные особенности в регулярности некоторых симптомов. Повторяющаяся (>1 раза в нед.) боль в животе, связанная с дефекацией, регистрировалась у 38,2% женщин с этим симптомом, в сравнении: боль в эпигастрии – у 26,8% участниц опроса с данным нарушением ($p = 0,018$) и у 25,4% лиц с жжением в желудке ($p = 0,024$).

Раннее насыщение чаще 1 раза в нед. регистрировалось у 59,7% женщин с этим симптомом, в сравнении: чувство переполнения в желудке – у 47,9% ($p = 0,007$), а вздутие в животе – у 37,7% ($p < 0,001$) участниц исследования с данными нарушениями. У мужчин достоверных отличий в регулярности возникновения боли, симптомов моторных нарушений и вздутия живота не было выявлено.

Редкий стул отмечен у 104 (10,6%) респондентов, а твердая форма кала была у 235 (23,9%) опрошенных; частый стул наблюдался у 196 (19,9%) человек, а жидкая или кашицеобразная форма кала у 126 (12,8%) участников исследования. Болевые ощущения, уменьшающиеся после

опорожнения кишечника, испытывали 29,9% человек из 291 респондента, имеющих редкий стул и/или твердую форму кала, и 29,1% лиц из 265 человек с частым стулом и/или жидкой (кашицеобразной) формой кала.

Учитывая, что респонденты описывали имеющиеся у них ощущения за последние 7 дней, проведена оценка связи повторяющихся (>1 раза в нед.) симптомов с изучаемыми параметрами. Количество респондентов, испытывающих любые регулярные неисследованные постпрандиальные расстройства, вздутие живота и/или абдоминальную боль (>1 раза в нед.), составило 391 (39,8%) лицо, из них 81 (29,0%) мужчина и 310 (44,0%) женщин ($p < 0,001$). Наиболее достоверными значимыми факторами риска для регулярных неисследованных расстройств было наличие кровных родственников с хроническими заболеваниям желудочно-кишечного тракта: $r = 0,16$; $p < 0,001$ (ОШ 2,05 [1,56; 2,70]), женский пол: $r = 0,14$; $p < 0,001$ (ОШ 1,92 [1,43; 2,59]), прием НПВС: $r = 0,095$; $p = 0,003$ (ОШ 1,48 [1,14; 1,91]), необъяснимое повышение температуры тела: $r = 0,15$; $p < 0,001$ (ОШ 2,63 [1,74; 3,98]). У женщин значимым фактором было курение: $r = 0,17$; $p < 0,001$ (ОШ 2,24 [1,57; 3,18]), но не для мужчин: $r = 0,01$; $p = 0,880$ (ОШ 1,04 [0,61; 1,79]). Еще одним связанным параметром для женщин могло быть немотивированное снижение массы тела: $r = 0,15$; $p < 0,001$ (ОШ 2,50 [1,56; 4,03]), но не для мужчин: $r = 0,05$; $p = 0,445$ (ОШ 1,56 [0,50; 4,93]). Не выявлено достоверной связи наличия регулярных неисследованных болевых ощущений, вздутия живота и/или постпрандиальных расстройств с дефицитом массы тела и ожирением, соответственно: $r = 0,002$; $p = 0,955$ (ОШ 1,01 [0,70; 1,47]) и $r = 0,014$; $p = 0,671$ (ОШ 1,07 [0,78; 1,46]).

Для оценки распространенности функциональных нарушений были выделены лица без «тревоги» (немотивированное снижение массы тела, необъяснимое повышение температуры тела, примесь крови в кале, употребление препаратов железа, постоянный, нарастающий, ночной характер боли), а также без установленных хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и с анамнезом симптомов более 6 мес.

Критериям ФД с синдромом эпигастральной боли соответствовали ответы 47 респондентов, без достоверных гендерных различий по частоте: 12 мужчин (4,3%) и 35 женщин (5,0%), $p = 0,742$. Этот вариант ФД был связан с приемом НПВС: $r = 0,066$; $p = 0,040$ (ОШ 1,86 [1,02; 3,40]). Фактор имеющихся кровных родственников с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта не коррелировал с установленным болевым вариантом ФД: $r = 0,057$; $p = 0,074$ (ОШ 1,71 [0,94; 3,10]).

Вариант ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом наблюдался у 49 респондентов, 12 мужчин и 37 женщин, соответственно: 4,3 и 5,3% ($p = 0,627$), и также был связан с приемом НПВС: $r = 0,074$; $p = 0,020$ (ОШ 2,00 [1,10; 3,63]).

Таким образом, критериям ФД соответствовали 64 (6,5%) участника исследования: 18 мужчин (6,5%) и 46 женщин (6,5%). Варианты ФД с изолированной эпигастральной болью отмечен у 15 (23,4%), с изолированным постпрандиальным дистресс-синдромом – 17 (26,6%), с сочетанными формами ФД – 32 (50%) человека. Корреляция наличия ФД с приемом НПВС составляла: $r = 0,081$; $p = 0,011$ (ОШ 1,95 [1,16; 3,30]).

Критериям СРК соответствовало 25 респондентов (2,5%): 7 мужчин (2,5%) и 18 женщин (2,6%) ($p = 1$), у 16 (64%) из них наблюдался overlap-синдром с ФД. СРК с диареей отмечено у 10 (40%), с запором – у 9 (36%), смешанный вариант – у 6 (24%) лиц. Не установлено достоверной связи наличия симптомов СРК ни с одним изучаемым параметром, так, корреляция с приемом НПВС составила $r = 0,042$; $p = 0,191$ (ОШ 1,71 [0,76; 3,84]).

Таким образом, критериям ФД и/или СРК отвечали 73 респондента (7,4%): 21 мужчина (7,5%) и 52 женщины (7,4%) в исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о распространенности функциональных болезней органов пищеварения варьируют и во многом связаны с активным обращением пациентов за медицинской помощью [1, 2]. Эпидемиологический уровень неисследованной диспепсии в среднем составляет 25% и отличается в этнических, возрастных, социальных группах населения, в странах с различным уровнем дохода [2, 11–14]. В исследовании установлено, что абдоминальная симптоматика чрезвычайно распространена среди лиц 18–26 лет: периодические болевые ощущения в животе испытывали 44% опрошенных, постпрандиальные нарушения – 52% респондентов, при этом зарегистрированные заболевания желудочно-кишечного тракта были только у 24% из них.

По-видимому, абдоминальные симптомы не были настолько беспокоящими для респондентов, чтобы проводить диагностические обследования: интенсивность болевого синдрома в 80% случаев расценивалась участниками исследования как незначительная или умеренная; не чаще 1 раза в нед. абдоминальная боль возникала у 67%, вздутие живота – у 62%, а постпрандиальные симптомы – у 46% человек с данными расстройствами. Болевые ощущения, связанные с дефекацией, испытывали только 29% лиц с изменением частоты стула и/или формы кала. Таким образом, у части респондентов с абдоминальной симптоматикой могли наблюдаться пограничные состояния здоровья, например, вследствие несбалансированного питания, стрессовой ситуации [4, 15, 16]. Рецидивирующие неисследованные абдоминальная боль, вздутие живота и/или постпрандиальные расстройства (>1 раза в нед.) позволяли предполагать заболевания желудочно-кишечного тракта у 40% опрошенных: достоверно реже у мужчин (29%), чем у женщин (44%).

Современные теории патогенеза функциональных нарушений органов пищеварения указывают на схожесть механизмов их развития, и часто рассматривают одинаковые факторы риска, например, пол, возраст, курение, индекс массы тела, прием НПВС, наследственная предрасположенность [1, 2, 4–7, 12, 15, 17–22]. В исследовании проведена оценка связи изучаемых факторов риска с симптомами абдоминальных расстройств в совокупности. Значимым фактором, способствующим развитию

регулярных неисследованных абдоминальной боли, вздутия живота и/или постпрандиальных расстройств (>1 раза в нед.), было наличие кровных родственников с хроническими заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ОШ 2,05 [1,56; 2,70]). Ранее исследователями установлено, что семейный анамнез повышает шанс развития синдрома абдоминальной боли более чем в 2 раза [18]. Интерпретируя полученный результат, нужно учитывать не только возможную генетическую предрасположенность к заболеваниям, но и семейные традиции питания, настороженное внимание к болезненным симптомам [1, 5, 15, 23].

Выявлены гендерные различия в частоте абдоминальных расстройств: женщины чаще испытывали боль (в желудке и/или связанную с дефекацией), чем мужчины на 21% ($p < 0,001$); вздутие живота – на 26% ($p < 0,001$); постпрандиальные расстройства – на 15% ($p < 0,001$). У женщин наиболее рецидивирующей была боль, связанная с дефекацией, ($p < 0,05$), а из постпрандиальных расстройств – раннее насыщение ($p < 0,01$). Чувство жжения в области желудка наблюдалось с одинаковой частотой у мужчин и женщин, данный факт заставляет думать об ином механизме развития этого симптома. Фактором риска для регулярных абдоминальных неисследованных расстройств также был женский пол (ОШ 1,92 [1,43; 2,59]). Большая распространенность симптомов ФД и СРК среди женщин продемонстрирована в ряде исследований и возможно объясняется их предрасположенностью к психоэмоциональным расстройствам, повышенной висцеральной чувствительностью, цикличными гормональными изменениями [3, 6, 12, 14, 18–20, 24–26].

Курение оценивается в качестве фактора, способствующего развитию болезней органов пищеварения [12, 13, 18, 27]. Результаты анкетирования установили, что курение повышало шансы повторяющихся абдоминальных неисследованных болевых и/или постпрандиальных расстройств, вздутия живота только у женщин (ОШ 2,24 [1,57; 3,18]).

Несмотря на доказанную способность НПВС индуцировать гастропатию, эти препараты рассматриваются и как факторы, способствующие развитию симптомов ФД и СРК [12, 21, 28, 29]. В ходе исследования установлена связь приема НПВС с регулярными неисследованными абдоминальной болью, вздутием в животе и/или постпрандиальными расстройствами (ОШ 1,48 [1,14; 1,91]).

Критериям ФД соответствовали 64 (6,5%) респондента, из которых вариант изолированной эпигастральной боли отмечен у 23,4%, изолированного постпрандиального дистресс-синдрома – у 26,6%, сочетанных форм ФД – у 50% человек. Критериям СРК отвечали 25 (2,5%) участников исследования, из которых у 64% наблюдался overlap-синдром с ФД. Современные публикации также подтверждают высокий уровень сочетания функциональной патологии органов пищеварения [4, 30]. Полученные результаты не противоречат имеющимся современным глобальным эпидемиологическим данным о распространенности функциональных заболеваний, установленным в том числе и при онлайн-опросах: доля ФД в популяции достигает 4,8–7,2%, СРК – 1,5–4,1% [3]. Значимым фактором для ФД был прием НПВС: $r = 0,081$; $p = 0,011$ (ОШ 1,95 [1,16; 3,30]), что, возможно, объясняется влиянием препаратов на микробиоту и проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [29].

ВЫВОДЫ

Симптомы неисследованных регулярных постпрандиальных диспепсических расстройств, вздутия живота и абдоминальной боли распространены среди лиц 18–26 лет, достигая 44% у женщин и 29% у мужчин, и связаны с женским полом, наличием кровных родственников с хроническими заболеваниям желудочно-кишечного тракта, приемом НПВС, курением у женщин. Критериям ФД отвечало 6,5% респондентов 18–26 лет. Прием НПВС может рассматриваться как фактор, способствующий развитию ФД. Критериям СРК отвечало 2,5% участников исследования. Необходимо продолжить поиск возможных причин развития функциональных расстройств органов пищеварения.

Поступила / Received 26.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2024
Принята в печать / Accepted 12.04.2024

Список литературы / References

1. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин 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.
2. 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.
Ivashkin VT, Mayev IV, Sheptulin AA, Lapina TL, Trukhmanov AS, Kartavenko IM et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
3. 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.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014.
4. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Волель БА, Корочанская НВ, Лялюкова ЕА, Мокшина МВ и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;192(8):5–117. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, Korochanskaya NV, Lyalyukova EA, Mokshina MV et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5–117. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.
5. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(8):473–486. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0286-8.

6. Burns GL, Hoedt EC, Walker MM, Talley NJ, Keely S. Physiological mechanisms of unexplained (functional) gastrointestinal disorders. *J Physiol*. 2021;599(23):5141–5161. https://doi.org/10.1113/JP281620.
7. Kumagai H, Yokoyama K, Imagawa T, Yamagata T. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in teenagers: Internet survey. *Pediatr Int*. 2016;58(8):714–720. https://doi.org/10.1111/ped.12884.
8. Корнеенков АА, Овчинников ПА, Вяземская ЕЭ, Дворянчиков ВВ, Рязанцев СВ, Янов ЮК, Фанта ИВ. Оценка условий труда и риски, обусловленные пандемией COVID-19: результаты онлайн-опроса персонала медицинских организаций. *Медицинский совет*. 2023;17(7):160–169. https://doi.org/10.21518/ms2023-071.
Korneenkov AA, Ovchinnikov PA, Vyazemskaya EE, Dvoryanchikov VV, Ryazantsev SV, Yanov YuK, Fanta IV. Assessment of working conditions and risks caused by the COVID-19 pandemic: results of an online survey of personnel of medical organizations. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):160–169. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-071.
9. Девришов РД, Коломин ВВ, Филяев ВН, Кудряшева ИА. Гигиенические аспекты воздействия факторов среды обитания на формирование здоровья учащихся. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2019;27(4):530–535. https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019274530-535.
Devrishov PD, Kolomin VV, Filyaev VN, Kudryasheva IA. Hygienic aspects of influence of environmental factors on formation of schoolchildren's health. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(4):530–535. (In Russ.) https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019274530-535.
10. Ivashkin VT, Sheptulin A, Shifrin O, Poluektova E, Pavlov C, Ivashkin K et al. Clinical validation of the "7 × 7" questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(6):1042–1048. https://doi.org/10.1111/jgh.14546.
11. Barberio B, Mahadeva S, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(5):762–773. https://doi.org/10.1111/apt.16006.
12. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–1057. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843.
13. Цуканов ВВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Распространенность, факторы риска и этнические особенности неисследованной диспепсии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(5):263–267. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-263-267.
Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL. Prevalence, risk factors, and ethnic characteristics of uninvestigated dyspepsia. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(5):264–267. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-263-267.
14. Arnaout AY, Alhejazi TJ, Nerabani Y, Hamdan O, Arnaout K, Arnaout I et al. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia among adults in low- and middle-income countries: An international cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35437. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000035437.
15. Kim SE, Kim N, Lee JY, Park KS, Shin JE, Nam K et al. Prevalence and Risk Factors of Functional Dyspepsia in Health Check-up Population: A Nationwide Multicenter Prospective Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):603–613. https://doi.org/10.5056/jnm18068.
16. Bharucha AE, Sharma M. Painful and Painless Constipation: All Roads Lead to (A Change in) Rome. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1671–1674. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5027-2.
17. Филиппов ЕВ, Заикина ЕВ, Никулина НН. Наличие клинически значимой тревоги и депрессии как новый фактор риска хронических неинфекционных заболеваний? *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):28–37. https://doi.org/10.23888/HMJ20197128-37.
Filippov EV, Zaikina EV, Nikylina NN. Is existence of clinically significant anxiety and depression a new risk factor for chronic non-infectious diseases? *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):28–37. (In Russ.) https://doi.org/10.23888/HMJ20197128-37.
18. 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.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.028.
19. Narayanan SP, Anderson B, Bharucha AE. Sex- and Gender-Related Differences in Common Functional Gastroenterologic Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(4):1071–1089. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.004.
20. Zand Irani M, Jones MP, Halland M, Herrick L, Choung RS, Saito Loftus YA et al. Prevalence, symptoms and risk factor profile of rumination syndrome and functional dyspepsia: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(11-12):1416–1431. https://doi.org/10.1111/apt.16630.
21. Javed M, Yadav T, Shakil J, Haider Zaidi ST, Zehra M. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia and their relationship with generalized anxiety disorder among medical students in Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(10):2132–2136. https://doi.org/10.47391/JPMA.4927.
22. Beh KH, Chuah KH, Rappek NAM, Mahadeva S. The association of body mass index with functional dyspepsia is independent of psychological morbidity: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0245511. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245511.
23. Feinle-Bisset C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans – relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiol Behav*. 2016;162:69–82. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.021.
24. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908–917. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
25. Accarie A, Toth J, Wauters L, Farré R, Tack J, Vanuytsel T. Estrogens Play a Critical Role in Stress-Related Gastrointestinal Dysfunction in a Spontaneous Model of Disorders of Gut-Brain Interaction. *Cells*. 2022;11(7):1214. https://doi.org/10.3390/cells11071214.
26. Choi YJ, Park YS, Kim N, Kim YS, Lee SM, Lee DH, Jung HC. Gender differences in ghrelin, nociception genes, psychological factors and quality of life in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2017;23(45):8053–8061. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i45.8053.
27. Маев ИВ, Охлобыстина ОЗ, Халиф ИЛ, Андреев ДН. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):38–51. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202043.
Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(1):38–51. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202043.
28. Yap PR, Goh KL. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Dyspepsia. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5073–5081. https://doi.org/10.2174/1381612821666150915105738.
29. 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*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758.
30. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6.

Информация об авторе:

Жесткова Татьяна Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; t-zhestkova@bk.ru

Information about author:

Tatyana V. Zhestkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutic Internal Diseases, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; t-zhestkova@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-168

Обзорная статья / Review article

Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании синдрома раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением

М.М. Федорин✉, https://orcid.org/0000-0002-0238-4664, mail.maxim.f@gmail.com
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
Е.В. Пашкова, https://orcid.org/0009-0000-2815-750X, pashkova.evgeni@gmail.com
Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Растущая распространенность функциональных заболеваний толстой кишки у пациентов с ожирением диктует потребность в изучении механизмов влияния кишечной микробиоты на формирование симптомов синдрома раздраженного кишечника в условиях метаболической активности жировой ткани. Одним из ключевых механизмов влияния кишечного микробиоценоза на возникновение и особенности течения синдрома раздраженного кишечника является количественное и качественное изменение пула синтезируемых короткоцепочечных жирных кислот, оказывающих разнонаправленное влияние на моторную функцию толстой кишки. Вопрос влияния отдельных короткоцепочечных жирных кислот на выраженность абдоминальной боли и особенности моторных нарушений толстой кишки остается предметом дискуссии. Отдельного внимания заслуживает изучение механизмов влияния короткоцепочечных жирных кислот на формирование и прогрессирование ожирения. Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в сыворотке крови и кале больных ожирением может как являться следствием изменений состава микрофлоры кишечника, связанных с особыми пищевыми привычками и образом жизни, так и оказывать самостоятельное влияние на формирование ожирения у отдельных лиц вследствие уже сформированных нарушений состава кишечной микрофлоры. В связи с наличием характерных особенностей течения синдрома раздраженного кишечника, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, изучение состава кишечной микробиоты и синтезируемых ею короткоцепочечных жирных кислот у данной когорты больных синдромом раздраженного кишечника представляет особый интерес. Настоящая публикация подготовлена с целью описания и систематизации возможных механизмов влияния короткоцепочечных жирных кислот на формирование абдоминальной боли и нарушение моторной функции толстой кишки у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением. Поиск литературы проводился в системах Embase, PubMed и Google Scholar по ключевым словам «синдром раздраженного кишечника», «ожирение», «короткоцепочечные жирные кислоты», «кишечная микробиота».

Ключевые слова: метаболический синдром, кишечная микробиота, ацетат, пропионат, бутират

Для цитирования: Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ, Пашкова ЕВ. Потенциальная роль короткоцепочечных жирных кислот в формировании синдрома раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский совет*. 2024;18(8):20–27. https://doi.org/10.21518/ms2024-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential role of short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome in overweight and obese individuals

Maksim M. Fedorin✉, https://orcid.org/0000-0002-0238-4664, mail.maxim.f@gmail.com
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
Evgenia V. Pashkova, https://orcid.org/0009-0000-2815-750X, pashkova.evgeni@gmail.com
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract
Due to increasing prevalence of functional diseases of the colon in obese patients, the mechanisms by which the intestinal microbiota affects the development of symptoms of irritable bowel syndrome (IBS) in the setting of metabolic activity of adipose tissue should be investigated. The quantitative and qualitative changes in the pool of synthesized short-chain fatty acids, which have a multidirectional impact on the colonic motility is one of the key mechanisms by which the intestinal microbiota affects the occurrence and features of the course of irritable bowel syndrome. But as regards the issue of whether individual short-chain fatty acids have an impact on the severity of abdominal pain and characteristics of colonic motility dysfunction,

© Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ, Пашкова ЕВ, 2024

it remains a subject of discussions. The study of the mechanisms of impact of short-chain fatty acids on the development and progression of obesity deserves special attention. Increased serum and faecal short-chain fatty acid levels in obese patients can either be a result of changes in the intestinal microflora composition associated with special eating habits and lifestyle, or have an independent effect on the development of obesity in individuals due to intestinal microflora composition disorders that have been already developed. Due to special features of the course of irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity, studying the intestinal microbiota composition and the short-chain fatty acids produced by it in this cohort of IBS patients is of particular interest. This publication has been prepared to describe and systematize the possible mechanisms of impact of short-chain fatty acids on the development of abdominal pain and impaired colonic motility in IBS patients with overweight and obesity. The literature search was conducted in the databases Embase, PubMed and Google Scholar using the keywords "irritable bowel syndrome", "obesity", "short-chain fatty acids", "gut microbiota".

Keywords: metabolic syndrome, intestinal microbiota, acetate, propionate, butyrate

For citation: Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV, Pashkova EV. Potential role of short-chain fatty acids in irritable bowel syndrome in overweight and obese individuals. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):20–27. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-168.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний пищеварительного тракта. Среди взрослого населения развитых стран доля лиц, испытывающих симптомы СРК, достигает 10–20% [1]. Заболевание значительно снижает качество жизни и трудоспособность пациентов, что требует существенных прямых и непрямых затрат отечественной и мировой системы здравоохранения на обследование и лечение [2].

Несмотря на широкий перечень лекарственных средств, доступных для купирования симптомов СРК, существующие стратегии терапевтического вмешательства часто не позволяют эффективно контролировать симптомы заболевания [2, 3]. Перспективным представляется поиск новых терапевтических мишеней с целью индивидуализации назначаемой терапии и повышения эффективности курации пациентов с СРК. В условиях растущей распространенности метаболических нарушений особый интерес для изучения механизмов формирования и персистенции симптомов СРК представляет когорта пациентов, страдающих избыточной массой тела и ожирением, которая характеризуется наличием клинических особенностей течения заболевания [4–6].

В качестве ведущих звеньев патогенеза симптомов СРК сегодня выделяют нарушение взаимодействия по оси «кишечник – мозг», формирование висцеральной гиперчувствительности, изменение проницаемости эпителиального барьера кишечника и модуляцию кишечной микробиоты [2, 7].

Одним из маркеров оценки функционального потенциала кишечной микробиоты является определение концентрации синтезируемых микрофлорой короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [8, 9]. Участие кишечной микробиоты и синтезируемых ею КЦЖК в патогенезе СРК сегодня не вызывает сомнений, однако механизмы влияния КЦЖК на формирование симптомов СРК, в том числе в когорте пациентов с избыточной массой тела и ожирением, остается предметом дискуссий и требует углубленного изучения [9].

Целью данного обзора является описание механизмов влияния кишечной микробиоты на формирование абдоминальной боли и нарушение моторной функции толстой кишки у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением.

МЕХАНИЗМЫ СИНТЕЗА И ПУТИ ОБМЕНА КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

КЦЖК представляют собой карбоновые кислоты с алифатической цепью из 1–5 атомов углерода и продуцируются кишечной микробиотой преимущественно путем ферментации сложных полисахаридов [10]. Наиболее значимыми считаются неразветвленные КЦЖК, образующиеся в результате анаэробного брожения углеводов: уксусная (ацетат), пропионовая (пропионат) и масляная кислота (бутират). Ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию разветвленных кислот – изовалериановой, изомасляной [10]. Концентрация КЦЖК достигает 13 ± 6 ммоль/кг в терминальном отделе подвздошной кишки и 80 ± 11 ммоль/кг – в нисходящей ободочной кишке. Концентрация уксусной кислоты на протяжении всей толстой кишки превышает концентрацию пропионовой и масляной кислоты более чем в 2 раза, ее доля в общем пуле КЦЖК, выявляемых в кале, составляет около 60–75% [11].

Субстратом для синтеза бутирата выступают две молекулы ацетил-КоА (кофермент А), в результате полученный ацетоацетил-КоА преобразуется в бутирил-КоА через β-гидроксибутирил-КоА и кротонил-КоА. Известно, что наибольший вклад в синтез бутирата вносят бактерии типа Firmicutes, в частности *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium leptum* из семейства Ruminococcaceae, а также *Eubacterium rectale* и *Roseburia spp.* семейства Lachnospiraceae [11]. Значимая роль в синтезе бутирата также отводится представителям Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes и Thermotogae [11], *Anaerobutyricum hallii* и *Anaerostipes spp.* способны продуцировать бутират из лактата и ацетата [12].

Пропионат образуется путем превращения сукцината в метилмалонил-КоА по сукцинатному пути. Ведущими

продуцентами пропионата являются представители *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Arachnia*, *Anaerovibrio* [10]. *Coprococcus catus* утилизирует лактат и использует акрилатный путь для производства пропионата [13], который также может быть синтезирован через пропандиольный путь, где в роли субстратов выступают сахара дезоксигексозы, такие как фукоза и рамноза [14].

Ацетат продуцируется из пирувата аэробными микроорганизмами *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* двумя основными способами: либо утилизацией ацетил-КоА, либо путем Вуда – Льюнгдаля, где ацетат синтезируется при восстановлении CO_2 до формиата, или путем восстановления CO_2 в CO, который затем присоединяется к метильной группе с образованием ацетил-КоА [10, 15]. Стоит учесть, что между различными типами бактерий существуют метаболические связи: например, ацетат, продуцируемый представителями Bacteroidetes, может использоваться бактериями типа Firmicutes для производства бутирата.

Небольшая доля синтезируемых КЦЖК пассивно всасывается колоноцитами, однако основная часть усваивается путем активного транспорта с помощью переносчика монокарбоксилатов-1 (MCT-1) и в меньшей степени переносчика монокарбоксилатов-1, связанного с натрием (SMCT-1) [16]. В литературе описаны три чувствительных к КЦЖК рецептора, связанных с G-белком (GPCR), который экспрессируется на поверхности иммунных, эпителиальных и эндокринных клеток, играющих центральную роль в регуляции системного метаболизма. Рецепторы КЦЖК GPCR43 и GPCR41 экспрессируются на эпителиальных клетках кишечника и специфических иммунных клетках в собственной пластинке слизистой оболочки. Ген, кодирующий рецептор GPCR42, ранее был описан в качестве псевдогена, однако позже был также отнесен к функционирующим генам [17]. Механизм синтеза путем ферментации грубоволокнистых пищевых волокон и транспортировки кишечной микробиотой КЦЖК представлен на *рисунке* [10].

КЦЖК, в большей степени бутират, метаболизируются колоноцитами, обеспечивая 60–70% их потребности в энергии. Оставшаяся часть КЦЖК транспортируется через монокарбоксилатный транспортер 4 или 5 (MCT-4/MCT-5) из эпителиоцита слизистой оболочки кишки в кровеносные капилляры. Свободные КЦЖК по воротной вене транспортируются в печень, где гепатоцитами утилизируется большая часть пропионата и бутирата, присутствующих в системном кровотоке в сравнительно низкой концентрации. В сыворотке крови наиболее распространенной КЦЖК является ацетат [10].

На сегодняшний день в мировой литературе описано значение изменения состава кишечной микробиоты, ассоциированного со снижением общего уровня и изменением соотношения отдельных КЦЖК, в формировании колоректального рака [18, 19]. Представлены отдельные публикации о потенциальной роли КЦЖК в развитии и течении патологических изменений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, СРК, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями [20]. Переоценка значимости состава кишечной микробиоты и синтеза метаболитов диктует необходимость модификации существующих схем терапии. Перспективным оказывается применение препаратов, содержащих готовые КЦЖК (метабиотики), первым представителем которых является комбинированный пребиотик, в состав которого входят масляная кислота (в виде бутирата кальция 250 мг) и пребиотик инулин (250 мг) [21]. Вместе с тем исследование роли КЦЖК в формировании СРК, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, требует углубленного изучения.

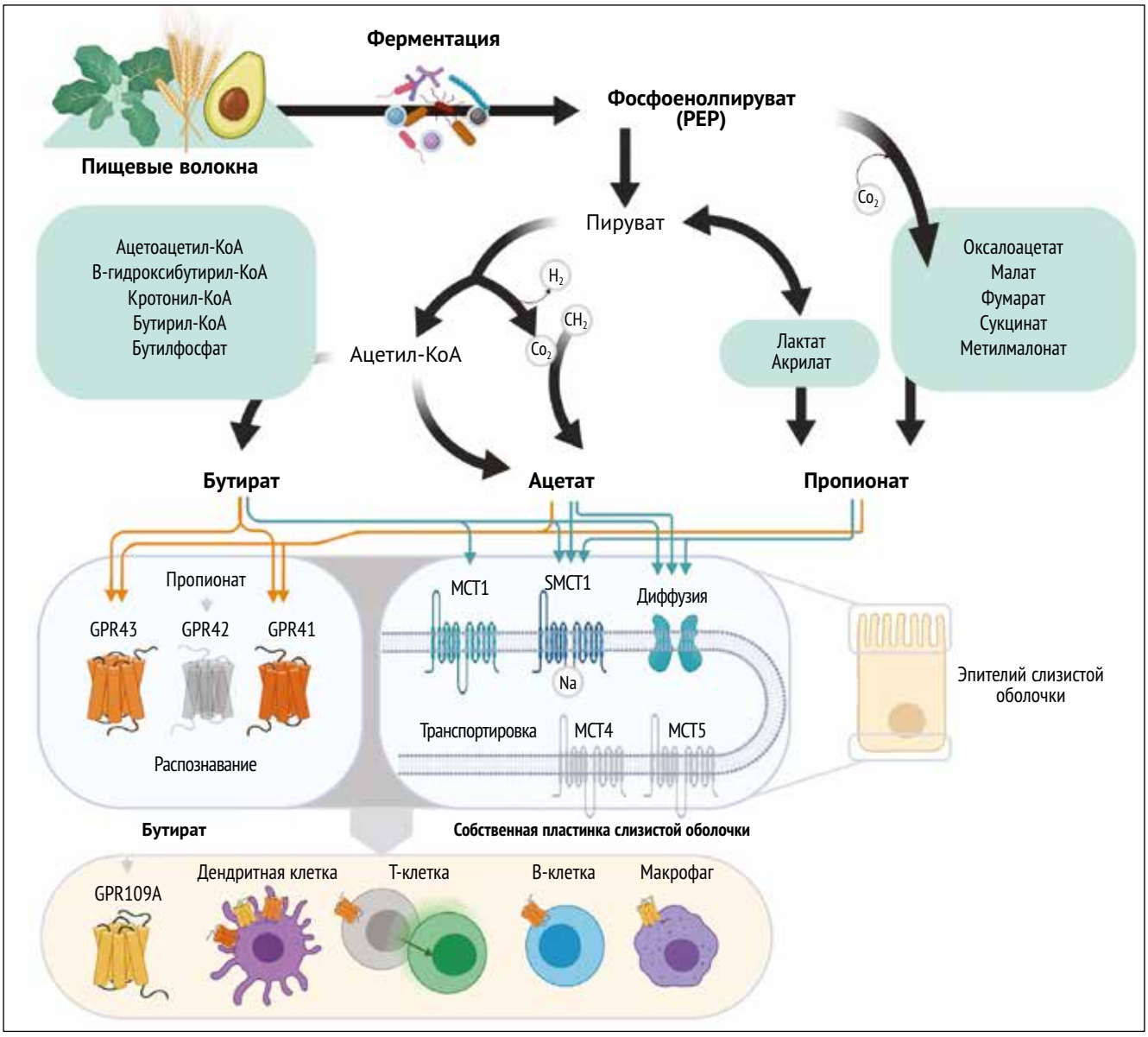
РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ФОРМИРОВАНИИ СИМПТОМОВ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты ассоциировано с повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, нарушением функции местного иммунного ответа, гиперплазией тучных клеток и модуляцией работы энтеральной нервной системы. КЦЖК способны оказывать влияние на моторику желудочно-кишечного тракта, а также участвовать в формировании феномена висцеральной гиперчувствительности, в связи с чем синтез указанных метаболитов кишечным микробиоценозом может считаться одним из важнейших механизмов его влияния на развитие симптомов СРК.

Опубликованы данные о взаимосвязи выраженности абдоминальной боли с концентрацией масляной кислоты у больных СРК. Бутират натрия может приводить к повышению экспрессии кальциевых каналов Т-типа (Cav3.2) в нейронах спинномозговых ганглиев, которые иннервируют и толстую кишку и принимают участие в формировании ведущего симптома СРК – абдоминальной боли [22]. Описано формирование феномена висцеральной гиперчувствительности посредством стимуляции пропионатом и бутиратом ванилоидных рецепторов 1-го типа (TRPV1) в условиях нарушения состава кишечной микрофлоры лабораторных грызунов [23]. Имеются данные о роли изовалериановой, валериановой КЦЖК в формировании висцеральной гиперчувствительности у больных СРК, однако механизм влияния требует дальнейшего изучения [24]. С другой стороны, в литературе представлены результаты других исследований, которые опровергают влияние КЦЖК на наличие и выраженность абдоминальной боли [25].

Суммарный объем и спектр синтезируемых КЦЖК оказывают влияние и на моторную активность толстой кишки. Установлено, что КЦЖК модифицируют моторику кишечника независимо от изменения ими кислотности среды. В исследованиях с участием лабораторных животных выявлено, что инфузии кислотного раствора в толстую кишку не вызывают изменения моторики кишечника, однако инфузии раствора, включающего ацетат, пропионат и бутират, приводит к запуску моторной активности кишечника, уменьшая частоту непропульсивных сокращений и повышая пропульсивную двигательную активность кишечника [26]. Опубликованные в литературе данные свидетельствуют о возможном разнонаправленном действии отдельных КЦЖК на моторику толстой кишки,

● ***Рисунок.*** Механизм синтеза путем ферментации грубоволокнистых пищевых волокон и транспортировки кишечной микробиотой короткоцепочечных жирных кислот ацетата, пропионата и бутирата [10]
● ***Figure.*** The mechanism of synthesis through fermentation of coarse dietary fibres and transport by intestinal microbiota of SCFAs, such as acetate, propionate and butyrate [10]



в связи с чем, помимо общего количества вырабатываемых КЦЖК, важную роль может играть и их соотношение. Известные механизмы модификации КЦЖК кишечной моторики включают непосредственное влияние на активность гладкомышечных клеток, а также изменение сократительной активности кишечника путем взаимодействия с нервными окончаниями мейсснерова и ауэрбахова сплетений, а также энтероэндокринными и (или) тучными клетками.

Так, *in vitro* было установлено прямое стимулирующее действие КЦЖК на гладкомышечные клетки толстой кишки кошки, наиболее выраженный эффект был получен при воздействии бутирата [27]. Установлено усиление моторной активности толстой кишки посредством стимуляции раствором пропионата или бутирата рецепторов блуждающего нерва и энтерального нервного сплетения в стенке слизистой оболочки кишки. При этом добавление иных КЦЖК к растворам пропионата или бутирата препятствовало усилению моторной активности толстой кишки [28]. В исследовании с участием больных СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) установлена более высокая концентрация пропионата и бутирата в сыворотке крови, чем у здоровых [29].

В исследовании с участием лабораторных животных установлено увеличение подвижности толстой кишки вследствие дозозависимых фазических и тонических сокращений гладких мышц при интрацекальном введении бутирата [30]. Полученные эффекты бутирата были подтверждены в другом исследовании. Введение пропионата или ацетата угнетало моторную активность толстой кишки, при этом ацетат отличался слабовыраженным влиянием на моторику [31]. Исследование КЦЖК в кале

продемонстрировало более низкую концентрацию метаболитов кишечной микрофлоры у больных СРК с преобладанием запора (СРК-З), чем СРК-Д и здоровых лиц. Стоит учесть, что полученные результаты могут быть связаны не только со снижением микробного разнообразия в толстой кишке, но и с более эффективной абсорбцией КЦЖК вследствие медленного транзита [32].

КЦЖК способны модифицировать перистальтику кишечника путем влияния на секрецию гормонов энтероэндокринными клетками. Так, выделение пептида YY (PYY) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) L-клетками под влиянием КЦЖК приводит к замедлению моторики пищеварительного тракта. Высокие концентрации PYY и GLP-1 также, вероятно, могут снижать выраженность висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК [33, 34]. Таким образом, формирование определенного подтипа СРК в зависимости от формы нарушения стула может быть связано с особенностями кишечной микрофлоры пациентов. В литературе описаны корреляционные связи между составом кишечной микробиоты и формированием определенного подтипа СРК в зависимости от преобладающего типа нарушения стула [35]. Так, для пациентов с СРК-З и смешанного типа (СРК-С) характерно увеличение количества Firmicutes за счет представителей *Dorea*, *Ruminococcus*, *Clostridium* и снижение количества Bacteroidetes за счет представителей Bacteroidetes, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium* [35, 36]. У пациентов с СРК-Д значительно снижено представительство *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [37]. Независимо от преобладающего типа нарушения стула у больных СРК установлено снижение микробного разнообразия толстой кишки вместе с повышением доли представителей *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida albicans* в сравнении со здоровыми лицами [38].

Таким образом, одним из ключевых механизмов влияния кишечного микробиоценоза на возникновение и особенности течения СРК является количественное и качественное изменение пула синтезируемых КЦЖК. Описанные данные о разнонаправленном действии отдельных КЦЖК на моторную функцию толстой кишки, ассоциации микробного состава кишки с подтипами СРК в зависимости от преобладающего типа нарушения стула открывают новые возможности для модификации существующих схем терапии данного заболевания. Вместе с тем влияние отдельных КЦЖК на выраженность абдоминальной боли и особенности моторных нарушений толстой кишки требуют дополнительных исследований. Вероятно, влияние на риски формирования симптомов и клинические особенности течения СРК могут оказывать и сопутствующие патологии, ассоциированные с изменением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Одним из наиболее значимых механизмов влияния избыточной массы тела и ожирения на формирование симптомов СРК может являться изменение концентрации и соотношения синтезируемых кишечной микрофлорой КЦЖК у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ). В литературе представлены данные об анорексигенных эффектах КЦЖК. Ацетат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать подавляющее влияние на аппетит посредством стимуляции экспрессии аноректических гормонов, таких как GLP-1 и PYY. Описано, что внутрибрюшинное введение ацетата ассоциировано с активацией ацетил-КоА-карбоксилазы и изменениями в экспрессии регуляторных нейропептидов в гипоталамо-гипофизарной системе, что ведет к снижению аппетита [13]. С другой стороны, в литературе представлены данные, свидетельствующие о возможном стимулирующем влиянии ацетата на парасимпатическую нервную систему с повышением секреции инсулина и грелина, что может являться фактором формирования ожирения [39].

Анорексигенный эффект пропионата также реализуется путем взаимодействия с рецепторами GPR41 и GPR43 в L-клетках кишечника, что также усиливает секрецию пептидов GLP-1 и PYY. Пропионат также ограничивает накопление липидов в печени путем подавления экспрессии генов, связанных с синтезом жирных кислот [40]. Бутират, взаимодействуя с рецептором GPR109A, подавляет воспалительные реакции в стенке кишки и поддерживает нормальный уровень проницаемости эпителиального барьера кишечника [41]. Бутират также, вероятно, способствует снижению массы тела путем активации процессов липолиза в поперечнополосатой мускулатуре [40].

Однако анализ содержания КЦЖК в кале у лиц с избыточной массой тела и ожирением свидетельствуют о возможном наличии дополнительных путей влияния на объем жировой ткани. В 2019 г. опубликованы результаты метаанализа, включившего в себя 7 клинических исследований с участием 246 лиц, страдающих избыточной массой тела или ожирением, и 198 человек с нормальной массой тела: у участников с ожирением зарегистрированы более высокие уровни ацетата, пропионата и бутирата в кале. При этом различия были более выраженными у лиц, имевших ИМТ выше или равный 30 кг/м^2, чем у участников с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2) [42]. Исследование, опубликованное ранее, также продемонстрировало повышенное содержание КЦЖК в кале у лиц с ожирением в сравнении с участниками с нормальной массой тела. Интересно, что концентрация КЦЖК в кале у людей с высоким ИМТ не коррелировала с объемом потребления жиров, однако имела статистически значимую корреляцию с концентрацией представителей Firmicutes, количество которых было существенное выше в группе участников с ожирением. Авторы исследования предположили, что повышенное содержание КЦЖК в кале лиц с ожирением может быть связано с повышением синтеза данных метаболитов в связи с особым составом кишечной микробиоты, а не с нарушением всасывания КЦЖК в кишечнике [43].

Связь между наличием избыточной массы тела или ожирения с повышенным уровнем КЦЖК на сегодняшний день малоизучена и требует проведения дополнительных исследований. К возможным механизмам относят положительный вклад КЦЖК в энергетический баланс человека,

оцениваемый в объеме до 200 ккал в день, что стимулирует процессы липогенеза в адипоцитах [44]. Высокая концентрация КЦЖК в кале является следствием нарушения состава кишечной микробиоты, который ассоциирован с повышением проницаемости эпителиального кишечного барьера, формированием метаболического синдрома и повышенными сердечно-сосудистыми рисками. Отдельные компоненты бактерий, присутствующие в повышенных концентрациях в условиях нарушения состава микробиоценоза, могут способствовать развитию инсулинорезистентности, дислипидемии и ожирения. Например, низкая экспрессия эпителиоцитами и макрофагами Toll-подобного рецептора 5 (TLR-5), связывающего флагеллин – структурный белок бактериального жгутика, ассоциирована с формированием ожирения и сахарного диабета 2-го типа [42]. Описанные ранее анорексигенные эффекты КЦЖК реализуются через рецепторы, связанные с G-белком (GPR41, GPR43). Имеются данные о нарушении взаимодействия КЦЖК с G-белком в условиях потребления избыточного объема углеводов, что способствует повышению аппетита, изменению вкусовых пристрастий и повышенному липогенезу [42].

Таким образом, несмотря на известные анорексигенные свойства КЦЖК, в литературе описано увеличение пула КЦЖК у лиц с избыточной массой тела и ожирением, вызванное нарушением состава кишечного микробиоценоза. Сохраняет актуальность дискуссия о механизмах влияния КЦЖК на формирование и прогрессирование ожирения. Повышение концентрации КЦЖК в сыворотке крови и кале больных ожирением может являться следствием изменений состава микрофлоры кишечника, связанных с особыми пищевыми привычками и образом жизни. С другой стороны, не исключено наличие дополнительных механизмов влияния КЦЖК на формирование избыточной массы тела и ожирения, реализующихся у отдельных лиц и способствующих росту объема жировой ткани вследствие уже сформированных нарушений состава кишечной микрофлоры.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ИЛИ ОЖИРЕНИЕМ

Опубликованные в международной литературе данные свидетельствуют об ассоциациях состава микробиоты кишечника как с наличием и тяжестью симптомов СРК, так и с рисками формирования ожирения. Накопленный нами клинический и исследовательский опыт наблюдения за пациентами с СРК позволил предложить концепцию существования отдельного фенотипа СРК у лиц с избыточной массой тела и ожирением [4, 7, 45]. Согласно собственным данным, пациенты, страдающие СРК, ассоциированным с ожирением и избыточной массой тела, имеют характерные клинические стигмы, а именно: СРК-З, тяжелое течение СРК, депрессивные и тревожные расстройства, пищевые привычки, характеризующиеся преобладанием в рационе мучной, сладкой, жирной и соленой пищи, а также низким потреблением фруктов и овощей, содержащих пищевые волокна [4]. Больные СРК с высоким ИМТ также отличаются более высокой степенью проницаемости эпителиального барьера кишечника, что, вероятно, ассоциировано с изменениями качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза [7]. При проведении литературного поиска нами не было обнаружено опубликованных исследований концентрации и состава КЦЖК в кале и крови у больных СРК, ассоциированным с ожирением и избыточной массой тела, что открывает возможность для проведения данных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из ключевых механизмов влияния кишечного микробиоценоза на возникновение и особенности течения СРК является количественное и качественное изменение пула синтезируемых КЦЖК, оказывающих разнонаправленное влияние на моторную функцию толстой кишки. Вместе с тем вопрос влияния отдельных КЦЖК на выраженность абдоминальной боли и особенности моторных нарушений толстой кишки остается предметом дискуссии и требует дополнительных исследований.

Отдельного внимания заслуживает изучение механизмов влияния КЦЖК на формирование и прогрессирование ожирения. Повышение концентрации КЦЖК в сыворотке крови и кале больных ожирением может как являться следствием изменений состава микрофлоры кишечника, связанных с особыми пищевыми привычками и образом жизни, так и оказывать самостоятельное влияние на формирование ожирения у отдельных лиц вследствие уже сформированных нарушений состава кишечной микрофлоры. В связи с наличием характерных особенностей течения СРК, ассоциированного с избыточной массой тела и ожирением, изучение состава кишечной микробиоты и синтезируемых ею КЦЖК у данной когорты больных СРК представляет особый интерес.

Поступила / Received 27.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2024
Принята в печать / Accepted 03.04.2024

Список литературы / References

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949–958. https://doi.org/10.1001/jama.2015.0954.
2. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин 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.
3. Суханова СА, Тимакова АЮ, Ливзан МА, Федорин ММ, Скирденко ЮП, Гаус ОВ и др. Приверженность лечению пациентов с синдромом раздраженного кишечника: состояние вопроса. *Профилактическая медицина*. 2021;24(8):101–108. https://doi.org/10.17116/profmed202124081101.
Sukhanova SA, Timakova AYu, Livzan MA, Fedorin MM, Skirdenko YuP, Gaus OV et al. Adherence to treatment of patients with irritable bowel syndrome:

state of the issue. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(8):101–108. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed202124081101.
4. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Клинические особенности и пищевые предпочтения у лиц с синдромом раздраженного кишечника на фоне избыточной массы тела и ожирения. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):306–311. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201730.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Clinical features and food preferences in persons with irritable bowel syndrome against the background of overweight and obesity. *Consilium Medicum.* 2022;24(5):306–311. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201730.
5. Федорин ММ, Гаус ОВ, Ливзан МА, Суханова СА. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(6):50–56. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.
Fedorin MM, Gaus OV, Livzan MA, Sukhanova SA. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(6):50–56. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.
6. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? *Доказательная гастроэнтерология.* 2021;10(2):52–60. https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002152.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. IBS in overweight and obese individuals: a new disease phenotype? *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2021;10(2):52–60. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002152.
7. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(7):424–431. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-7-4.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(7):424–431. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-7-4.
8. Mortensen PB, Andersen JR, Arffmann S, Krag E. Short-chain fatty acids and the irritable bowel syndrome: the effect of wheat bran. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(2):185–192. https://doi.org/10.3109/00365528708991878.
9. Jiang W, Wu J, Zhu S, Xin L, Yu C, Shen Z. The Role of Short Chain Fatty Acids in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28(4):540–548. https://doi.org/10.5056/jnm22093.
10. Van der Hee B, Wells JM. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol.* 2021;29(8):700–712. https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001.
11. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1987;28(10):1221–1227. https://doi.org/10.1136/gut.28.10.1221.
12. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294(1):1–8. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
13. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5:3611. https://doi.org/10.1038/ncomms4611.
14. Scott KP, Martin JC, Chassard C, Clerget M, Potrykus J, Campbell G et al. Substrate-driven gene expression in Roseburia inulinivorans: importance of inducible enzymes in the utilization of inulin and starch. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl. 1):4672–4679. https://doi.org/10.1073/pnas.1000091107.
15. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332–1345. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041.
16. Sepponen K, Ruusunen M, Pakkanen JA, Pösö AR. Expression of CD147 and monocarboxylate transporters MCT1, MCT2 and MCT4 in porcine small intestine and colon. *Vet J.* 2007;174(1):122–128. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.05.015.
17. Puhl HL 3rd, Won YJ, Lu VB, Ikeda SR. Human GPR42 is a transcribed multisite variant that exhibits copy number polymorphism and is functional when heterologously expressed. *Sci Rep.* 2015;5:12880. https://doi.org/10.1038/srep12880.
18. Hou H, Chen D, Zhang K, Zhang W, Liu T, Wang S et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation? *Cancer Lett.* 2022;526:225–235. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.11.027.
19. Бикбавова ГР, Ливзан МА, Федорин ММ. Профилактика колоректального рака у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека.* 2021;28(7):8–14. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.8-14.
Bikbavova GR, Livzan MA, Fedorin MM. Prevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Farmateka.* 2021;28(7):8–14. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.8-14.
20. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):212. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9.
21. Ардатская МД. *Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения.* М.: Форте принт; 2014. 64 с. Режим доступа: http://www.drfalkpharma.ru/Zacofalk_2014.pdf.
22. Marger F, Gelot A, Alloui A, Matricon J, Ferrer JF, Barrère C et al. T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(27):11268–11273. https://doi.org/10.1073/pnas.1100869108.
23. Esquerre N, Basso L, Defaye M, Vicentini FA, Cluny N, Bihan D et al. Colitis-Induced Microbial Perturbation Promotes Postinflammatory Visceral Hypersensitivity. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020;10(2):225–244. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.04.003.
24. Zhang WX, Zhang Y, Qin G, Li KM, Wei W, Li SY, Yao SK. Altered profiles of fecal metabolites correlate with visceral hypersensitivity and may contribute to symptom severity of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2019;25(43):6416–6429. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i43.6416.
25. Mujagic Z, Jonkers DMAE, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, Weerts ZZRM et al. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12). https://doi.org/10.1111/nmo.13137.
26. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv Nutr.* 2017;8(3):484–494. https://doi.org/10.3945/an.116.014407.
27. Rondeau MP, Meltzer K, Michel KE, McManus CM, Washabau RJ. Short chain fatty acids stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J Feline Med Surg.* 2003;5(3):167–173. https://doi.org/10.1016/S1098-612X(03)00002-0.
28. Yajima T. Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *J Physiol.* 1985;368:667–678. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015882.
29. Tian Z, Zhuang X, Luo M, Yin W, Xiong L. The propionic acid and butyric acid in serum but not in feces are increased in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):73. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01212-3.
30. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, Neunlist M. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1772–1782. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.053.
31. Hurst NR, Kendig DM, Murthy KS, Grider JR. The short chain fatty acids, butyrate and propionate, have differential effects on the motility of the guinea pig colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(11):1586–1596. https://doi.org/10.1111/nmo.12425.
32. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):828–838. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x.
33. Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1271–1284. https://doi.org/10.1210/er.2018-00280.
34. O'Malley D. Endocrine regulation of gut function – a role for glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Exp Physiol.* 2019;104(1):3–10. https://doi.org/10.1113/EP087443.
35. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012;61(7):997–1006. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301501.
36. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1792–1801. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043.
37. Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(4):331–337. https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.142.
38. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM et al. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology.* 2017;153(4):1026–1039. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.004.
39. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016;534(7606):213–217. https://doi.org/10.1038/nature18309.
40. Alhabeeb H, AlFaiz A, Kutbi E, AlShahrani D, Alsuhail A, AlRajhi S et al. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients.* 2021;13(2):481. https://doi.org/10.3390/nu13020481.

41. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014;40(1):128–139. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007.
42. Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(10):2512. https://doi.org/10.3390/nu11102512.
43. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TM. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1525–1531. https://doi.org/10.1038/ijo.2014.46.
44. Riley LW, Raphael E, Faerstein E. Obesity in the United States – dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? *Front Public Health.* 2013;1:69. https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069.
45. Федорин ММ, Ливзан МА, Гаус ОВ. Ассоциации лептина и адипонектина у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(8):34–41. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-34-41.
Fedorin MM, Livzan MA, Gaus OV. Associations of leptin and adiponectin in irritable bowel syndrome patients with overweight and obesity. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(8):34–41. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-34-41.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.М. Федорин, О.В. Гаус, М.А. Ливзан**
Концепция и дизайн исследования – **М.А. Ливзан**
Написание текста – **М.М. Федорин, Е.В. Пашкова**
Обзор литературы – **М.М. Федорин, Е.В. Пашкова**
Анализ материала – **М.М. Федорин, О.В. Гаус, Е.В. Пашкова**
Редактирование – **О.В. Гаус**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.А. Ливзан**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maksim M. Fedorin, Olga V. Gaus, Maria A. Livzan**
Study concept and design – **Maria A. Livzan**
Text development – **Maksim M. Fedorin, Eugenia V. Pashkova**
Literature review – **Maksim M. Fedorin, Eugenia V. Pashkova**
Material analysis – **Maksim M. Fedorin, Olga V. Gaus, Eugenia V. Pashkova**
Editing – **Olga V. Gaus**
Approval of the final version of the article – **Maria A. Livzan**

Информация об авторах:

Федорин Максим Михайлович, ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mail.maxim.f@gmail.com
Ливзан Мария Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gaus_olga@bk.ru
Пашкова Евгения Вячеславовна, студент лечебного факультета, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; pashkova.evgeni@gmail.com

Information about the authors:

Maksim M. Fedorin, Assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mail.maxim.f@gmail.com
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; gaus_olga@bk.ru
Eugenia V. Pashkova, Student of Medical Faculty, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; pashkova.evgeni@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-199

Оригинальная статья / Original article

Оценка пролиферативной способности слизистой оболочки желудка при антральном гастрите с учетом типов кишечной метаплазии

Р.В. Рябоконь[1,2], https://orcid.org/0000-0002-2396-3438, r-ryabokon@mail.ru
В.В. Цуканов[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-9980-2294, gastro@impn.ru
В.А. Хоржевский[2], https://orcid.org/0000-0002-9196-7246, vladpatholog@yandex.ru
А.В. Васютин[1], https://orcid.org/0000-0002-6481-3196, alexander@kraslan.ru
Ю.Л. Тонких[1], https://orcid.org/0000-0001-7518-1895, tjulia@bk.ru

[1] 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

[2] Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д

Резюме

Введение. О значимости субтипов кишечной метаплазии (КМ) для развития рака желудка существует дискуссия. Поэтому определение показателей клеточного обновления у лиц с полной и неполной КМ является безусловно актуальной задачей.
Цель. Исследовать пролиферативную активность эпителиоцитов антрального отдела желудка у пациентов с *Helicobacter pylori*-позитивным антральным атрофическим гастритом в зависимости от типа КМ.
Материалы и методы. В исследование было включено 20 человек с хроническим антральным неатрофическим гастритом (ХНГ; группа А), 20 пациентов с хроническим антральным атрофическим гастритом (ХАГ) без КМ (группа В), 20 больных ХАГ с полной КМ (группа С) и 20 лиц с ХАГ с неполной КМ (группа D). Стадию хронического гастрита оценивали морфологическим методом в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией. Для типирования очагов КМ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) использовали ШИК-реакцию. Активность пролиферации изучалась по экспрессии ядерного белка Ki67 методом иммуногистохимии.
Результаты. Индекс пролиферации в очагах полной КМ в группе С составил 5%, а в группе D в очагах неполной КМ индекс экспрессии Ki67 был значительно выше и равнялся 39% ($p < 0,001$). Вне очагов метаплазии индекс пролиферации был равен в группе С – 23,5%, в группе D – 19% ($p = 0,06$).
Выводы. Нами зарегистрированы значительно более высокие показатели пролиферации эпителиоцитов желудка в очагах с неполной КМ в сравнении с очагами с полной КМ. Определение показателей пролиферации в очагах неполной кишечной метаплазии может быть маркером повышенного риска развития рака желудка.

Ключевые слова: пролиферация, клеточное обновление, Ki67, гастрит, рак желудка, морфология, иммуногистохимия, *Helicobacter pylori*

Для цитирования: Рябоконь РВ, Цуканов ВВ, Хоржевский ВА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Оценка пролиферативной способности слизистой оболочки желудка при антральном гастрите с учетом типов кишечной метаплазии. *Медицинский совет*. 2024;18(8):28–34. https://doi.org/10.21518/ms2024-199.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epithelial cell proliferation index in patients with atrophic gastritis depending on the presence of complete or incomplete intestinal metaplasia in the gastric antrum

Roman V. Ryabokon[1,2], https://orcid.org/0000-0002-2396-3438, r-ryabokon@mail.ru
Vladislav V. Tsukanov[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-9980-2294, gastro@impn.ru
Vladimir A. Khorzhevskii[2], https://orcid.org/0000-0002-9196-7246, vladpatholog@yandex.ru
Alexander V. Vasyutin[1], https://orcid.org/0000-0002-6481-3196, alexander@kraslan.ru
Julia L. Tonkikh[1], https://orcid.org/0000-0001-7518-1895, tjulia@bk.ru

[1] Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

[2] Krasnoyarsk Regional Pathology-Anatomic Bureau; 3d, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. There is a debate about the significance of intestinal metaplasia (IM) subtypes for the development of gastric cancer. Therefore, determining the indicators of cellular renewal in individuals with complete and incomplete IM is certainly a topical issue.

© Рябоконь РВ, Цуканов ВВ, Хоржевский ВА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, 2024

Aim. To study the proliferative activity of epithelial cells of the gastric antrum in patients with *Helicobacter pylori*-positive antral atrophic gastritis depending on the subtype of IM.
Materials and methods. The study included 20 people with chronic antral non-atrophic gastritis (CNG; group A), 20 patients with chronic antral atrophic gastritis (CAG) without IM (group B), 20 patients with CAG with complete IM (group C) and 20 people with CAG with incomplete IM (group D). The stage of chronic gastritis was assessed by the morphological method in accordance with the modified Sydney classification. Typing of IM foci in the gastric mucosa was performed using the PAS reaction. Proliferation activity was studied by the expression of nuclear protein Ki67 using immunohistochemistry.
Results. The proliferation index in the foci of complete BM in group C was 5%, and in group D in the foci of incomplete BM the Ki67 expression index was significantly higher and was 39% ($p < 0.001$). Outside the foci of metaplasia, the proliferation index was 23.5% in group C and 19% in group D ($p = 0.06$).
Conclusion. We have registered significantly higher proliferation indicators of gastric epithelial cells in foci with incomplete IM compared to foci with complete IM. Determination of proliferation indicators in foci of incomplete intestinal metaplasia may be a marker of an increased risk of developing gastric cancer.

Keywords: proliferation, cellular renewal, Ki67, gastritis, intestinal metaplasia, gastric cancer, morphology, immunohistochemistry, *Helicobacter pylori*

For citation: Tsukanov VV, Ryabokon RV, Khorzhevskii VA, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Epithelial cell proliferation index in patients with atrophic gastritis depending on the presence of complete or incomplete intestinal metaplasia in the gastric antrum. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):28–34. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-199.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из первых исследователей, обнаруживших ассоциацию кишечной метаплазии (КМ) с раком желудка (РЖ), был B.C. Morson, опубликовавший в 1955 г. наблюдение локализации карциномы в зонах КМ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1]. В 1970 г. P. Correa высказал предположение о том, что КМ превалирует у больных с РЖ кишечного типа. В конечном итоге развитие этой идеи привело к разработке пошаговой схемы прогрессирования предраковых изменений в РЖ, названной каскадом Корреа [2]. В современных обзорах значимость изучения КМ для понимания патогенеза РЖ не вызывает сомнений [3, 4]. В 2020 г. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) опубликовала рекомендации по ведению пациентов с КМ в желудке, в которых предложила определять субтипы метаплазии (полная или неполная) для определения риска развития рака желудка [5]. Подобная точка зрения опиралась на данные ряда систематических обзоров и метаанализов, в соответствии с которыми у больных с неполной КМ в желудке риск рака в 4–11 раз выше, чем у лиц с полной метаплазией [6, 7].

В современных фундаментальных работах обосновывался взгляд, согласно которому хроническое воспаление может стимулировать канцерогенез в желудке, кишечнике и печени. Стадиями развития патологии является гибель клеток вследствие хронического воспаления, которая компенсаторно стимулирует их пролиферацию и увеличивает риск мутаций [8]. С учетом противоречивости исследований процессов клеточного обновления у пациентов с предраковыми изменениями в желудке [9, 10] определение показателей пролиферации в зонах полной и неполной КМ желудка является безусловно актуальной и перспективной задачей.

Цель – изучить пролиферативную активность эпителиоцитов у пациентов с *Helicobacter pylori*-позитивным антральным атрофическим гастритом в зависимости от типа КМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический осмотр с проведением эзофагогастродуоденоскопии с забором биопсий из антрального отдела желудка был выполнен 80 больным гастритом, ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на базе клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Из пациентов были сформированы 4 группы: группу А составили 20 человек с хроническим антральным неатрофическим гастритом (ХНГ; 11 мужчин и 9 женщин, средний возраст 51,7 года), группу В – 20 лиц с хроническим антральным атрофическим гастритом (ХАГ) без КМ (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 52,4 года), группу С – 20 больных ХАГ с полной КМ (13 мужчин и 7 женщин, средний возраст 51,5 года), группу D – 20 пациентов с ХАГ с неполной КМ (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 52,1 года).

Критерии включения в исследование: 1) согласие пациентов на участие в исследовании; 2) возраст от 40 до 60 лет; 3) верифицированный морфологическими методами диагноз ХНГ, ХАГ без КМ, ХАГ с полной КМ и ХАГ с неполной КМ; 4) определение у пациентов инфекции *H. pylori*.

Критериями исключения из исследования были: 1) отказ пациента от участия в исследовании; 2) возраст младше 40 и старше 60 лет; 3) наличие специфической этиологии гастрита (аутоиммунный, паразитарный, вирусный, грибковый и т. д.); 4) наличие у пациента выраженных хронических заболеваний различных органов и систем; 5) ВИЧ-инфекция.

Забор биопсийного материала осуществлялся из 2 точек слизистой оболочки желудка (СОЖ): из большой и малой кривизны антрального отдела желудка. Стадию хронического гастрита оценивали в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией 1994 г. после окраски препаратов гематоксилином и эозином [11].

Для морфологического исследования биоптаты СОЖ фиксировались в течение 24 ч в 10%-ном нейтральном

формалине, далее по общепринятой методике обезвоживались в спиртах возрастающей концентрации. Ориентация биопсийного материала в парафиновый блок осуществлялась с учетом правильного расположения гастробиоптатов с целью получения продольных гистологических срезов СОЖ для адекватной оценки атрофических изменений. Затем производились срезы толщиной 1,5–2 мкм.

Для типирования очагов кишечной метаплазии в СОЖ использовали реакцию с Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция, PAS reaction) на основе стандартной методики [12]. *H. pylori* определяли у всех пациентов морфологическим методом (в биоптатах из антрального отдела желудка после окраски по Гимзе и световой микроскопии). Степень обсемененности СОЖ инфекцией *H. pylori* оценивалась полуколичественным методом при световой микроскопии по критериям: слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения (при х 400); средняя (++) – 20–50 микробных тел в поле зрения; высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения [13].

Для проведения иммуногистохимического исследования забор биоптатов производился в 10%-ный забуференный формалин. Обработка биоматериала выполнялась по стандартным гистологическим методикам с заливкой в парафин при помощи автоматического гистопроцессора карусельного типа MTP SLEE Medical (Германия). Парафиновые срезы толщиной 1,5–2 мкм были посажены методом флотации на предметные стекла с адгезивным покрытием Silane (Micro Slide, Япония). Иммуногистохимическое исследование было выполнено на автоматической системе окраски иммуногистохимических препаратов VENTANA ULTRA по стандартному протоколу для маркера пролиферации Ki67 (Clone: MIB-1, 1:25) производства фирмы Dako (Дания).

Препараты оценивались на микроскопе Carl ZEISS Primo Star (Германия) а затем были отсканированы на микроскопе 3DHistech FLASH 250 (Германия). При помощи пакета программного обеспечения для морфометрии Case Viewer выделялись стандартизированные поля зрения, отмечались ядра эпителия для дальнейшего подсчета. Для определения индекса пролиферации эпителиоцитов СОЖ проводился подсчет количества позитивно окрашенных визуализирующим агентом ядер клеток эпителия. Учитывалось процентное соотношение окрашенных/неокрашенных ядер клеток на 100 учтенных клеток в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении х 400 в каждом из пяти фрагментов, полученных от пациентов. Затем показатели из двух биоптатов для каждого пациента суммировались и вычислялось среднее арифметическое индекса пролиферации.

В соответствии со статьей 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.

Статистический анализ данных производился с использованием программной версии MS Exel 2000 и Statistica for Windows, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты исследования показателей, выражающих количественные характеристики, представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C_{25}-C_{75}). Достоверность различий количественных признаков анализировалась с помощью критериев Манна – Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые выборки). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера по теме «Иммунобиохимические, морфологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза предраковых и онкологических заболеваний пищеварительной системы в онтогенезе», ЕГИСУ №124020100066-0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

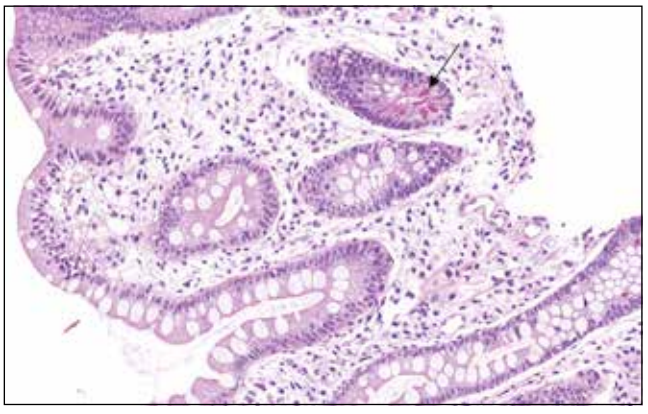
В связи со сложностью используемых методов мы сочли возможным привести фотографии морфологических препаратов пациентов, верифицирующих диагнозы различных субтипов КМ в СОЖ и с различной экспрессией Ki67 в ядрах желудочного эпителия.

На *рис. 1* визуализируется фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного гематоксилин-эозином. В части клеток желез обнаруживаются явления полной кишечной метаплазии с наличием большого количества бокаловидных клеток с оптически пустой цитоплазмой. Также отчетливо видны цилиндрические клетки, имеющие щеточную каемку и клетки Панета, расположенные преимущественно в дне желез, содержащие в цитоплазме интенсивно эозинофильные гранулы (↑). В строме отмечается рассеянная инфильтрация лимфоцитами с примесью единичных плазматических клеток. Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

Окраска гематоксилин-эозином является стандартной для гистологических исследований, она окрашивает структуры, содержащие белки и нуклеиновые кислоты. Применение ШИК-реакции позволяет окрашивать гликоген и гликопротеины (муцин), что лучше визуализирует очаги КМ.

● ***Рисунок 1.*** Морфологический препарат пациента с очагом полной кишечной метаплазии. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение х 200

● ***Figure 1.*** Morphological specimen of a patient with a focus of complete IM. Hematoxylin-eosin staining, magnification x 200



На *рис. 2* представлен препарат слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного ШИК-реакцией (PAS). Покровный цилиндрический эпителий нормальной слизистой оболочки имеет ярко-лиловое окрашивание внутриклеточного муцина, расположенного у апикальной поверхности клеток, формирующего муциновые «шапочки». Определяется очаг полной кишечной метаплазии эпителия желез (справа вверху) с наличием крупных бокаловидных клеток со слаболиловым окрашиванием внутриклеточной слизи (↑), цилиндрических клеток со щеточной каемкой, контурирующей просвет желез (▲). Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

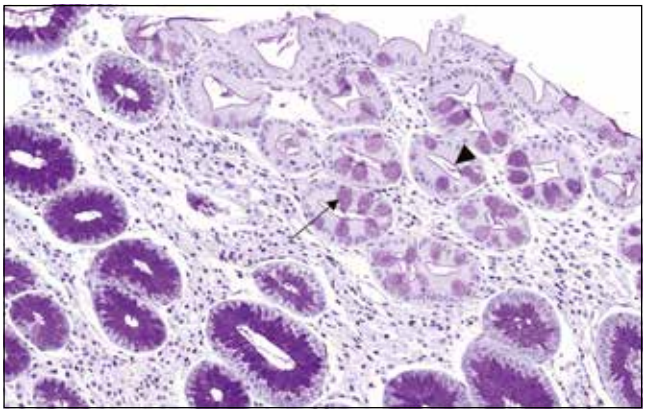
На *рис. 3* мы видим фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного гематоксилин-эозином, где в большей части покровного эпителия желез обнаруживаются явления неполной кишечной метаплазии с наличием большого количества бокаловидных клеток с оптически пустой цитоплазмой, соседствующих с цилиндрическими клетками без щеточной каемки и накапливающих муцин в поверхностных отделах. Клетки Панета отсутствуют. Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

На *рис. 4* показан препарат слизистой оболочки антрального отдела желудка, окрашенного ШИК-реакцией (PAS). В левой нижней части изображения находятся железы, выстланные нормальным покровным эпителием с типичным ярко-лиловым окрашиванием внутриклеточного муцина. В центральной части рисунка определяются железы с неполной кишечной метаплазией, в которых, наряду с бокаловидными клетками со слаболиловым окрашиванием внутриклеточного муцина, видны цилиндрические клетки без щеточной каемки, с аналогичным окрашиванием муцина в поверхностных отделах. Морфологическая картина хронического атрофического гастрита.

На *рис. 5* представлен фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с гистохимической окраской

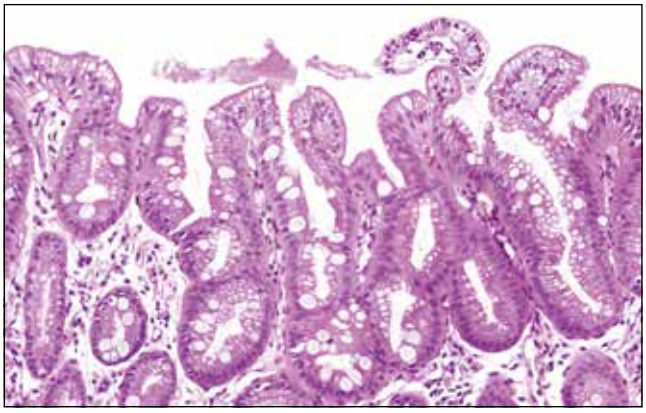
● ***Рисунок 2.*** Морфологический препарат пациента с очагом полной кишечной метаплазии. Окраска ШИК-реакцией (PAS), увеличение х 200

● ***Figure 2.*** Morphological specimen of a patient with a focus of complete intestinal metaplasia. Staining with PAS reaction, magnification x 200



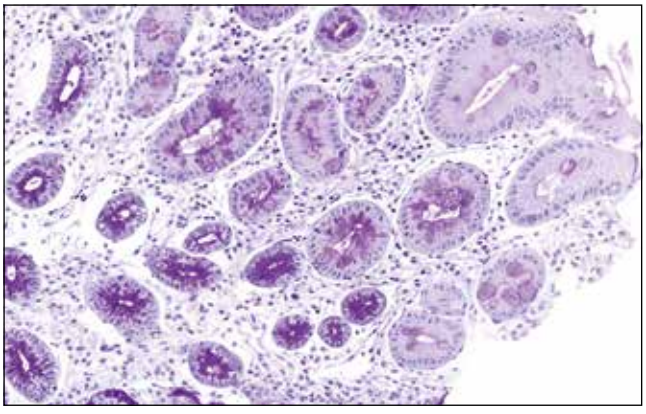
● ***Рисунок 3.*** Морфологический препарат пациента с очагом неполной кишечной метаплазии. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение х 200

● ***Figure 3.*** Morphological specimen of a patient with a focus of incomplete intestinal metaplasia. Hematoxylin-eosin staining, magnification x 200



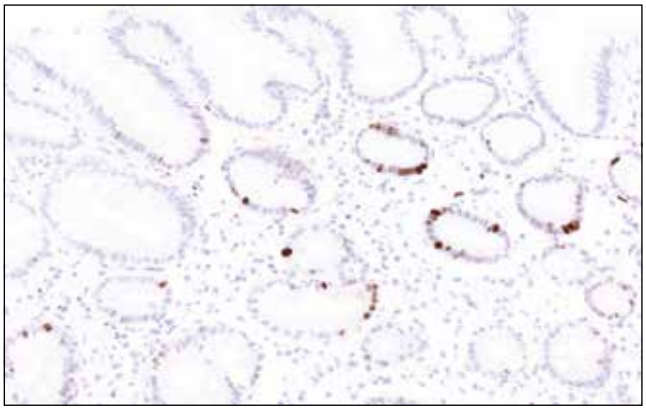
● ***Рисунок 4.*** Морфологический препарат пациента с очагом неполной кишечной метаплазии. Окраска ШИК-реакцией (PAS), увеличение х 200

● ***Figure 4.*** Morphological specimen of a patient with a focus of incomplete intestinal metaplasia. Staining with PAS reaction, magnification x 200



● ***Рисунок 5.*** Морфологический препарат пациента со слабой экспрессией Ki67 в ядрах желудочного эпителия. Иммуногистохимическое исследование с антителом к ядерному белку Ki67 [mib 1], увеличение х 200

● ***Figure 5.*** Morphological specimen of a patient with weak expression of Ki67 in the nuclei of the gastric epithelium. Immunohistochemical study with antibody to nuclear protein Ki67 [mib 1], magnification x 200



на Ki67. В ядрах покровного цилиндрического эпителия желез определяется слабая экспрессия Ki67 в виде темно-коричневой хромогенной реакции. Индекс пролиферативной активности в данном препарате составляет 6%.

На *рис. 6* визуализируется фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с гистохимической окраской на Ki67. В ядрах покровного цилиндрического эпителия желез определяется выраженная экспрессия Ki67 в виде темно-коричневой хромогенной реакции. Индекс пролиферативной активности составляет 83%.

Мы обнаружили повышение индекса пролиферации эпителиоцитов по экспрессии Ki67 при развитии атрофии. Это представляется логичным, т. к. возникновение атрофии ассоциировано с повышением гибели клеток, которое должно компенсироваться активизацией пролиферации. Обращает внимание тот факт, что вне очагов КМ индекс пролиферации в группах С и D не испытывал существенных колебаний и составлял, соответственно, 23,5 и 19% (p = 0,06; *рис. 7*).

Обращаем особенное внимание на то, что мы определяли показатели клеточного обновления не только вне очагов, но и в очагах кишечной метаплазии. У больных ХАГ с неполной КМ в метапластических очагах индекс пролиферации был повышен в сравнении как с участками СОЖ без очагов КМ, так и с показателем Ki67 в очагах метаплазии у лиц с ХАГ с полной КМ (*табл.*). С нашей точки зрения, значительное увеличение пролиферации в очагах неполной КМ является оригинальным фактом и может рассматриваться в качестве маркера повышенного риска развития рака желудка. Хотелось бы повторить, что в группах С и D вне очагов КМ индекс пролиферации не имел существенных различий.

Рисунок 6. Морфологический препарат пациента с выраженной экспрессией Ki67 в ядрах желудочного эпителия. Иммуногистохимическое исследование с антителом к ядерному белку Ki67 [mib 1], увеличение x 200
Figure 6. Morphological specimen of a patient with severe expression of Ki67 in the nuclei of the gastric epithelium. Immunohistochemical study with antibody to nuclear protein Ki67 [mib 1], magnification x 200

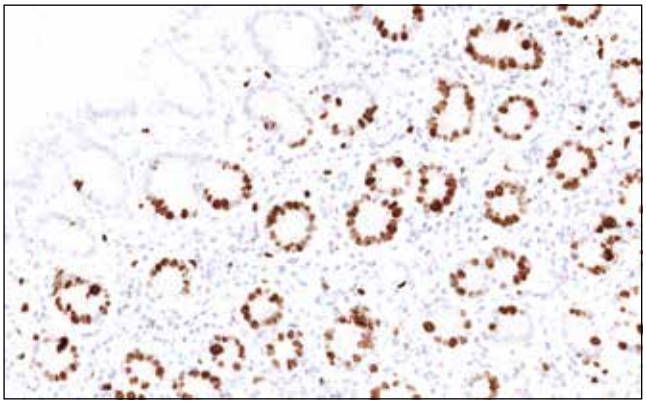
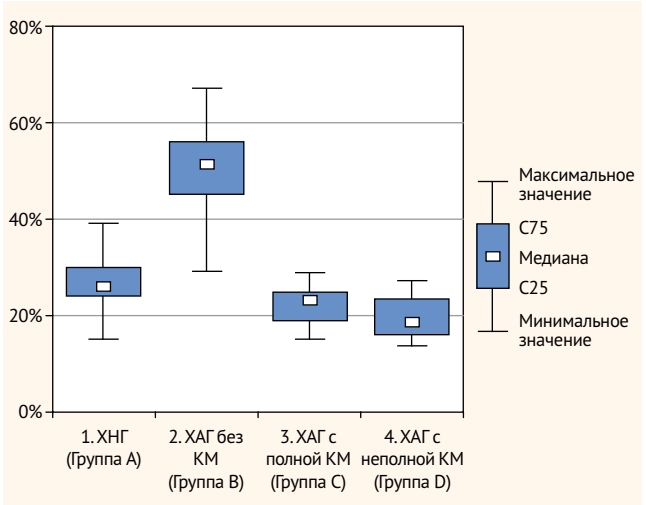


Рисунок 7. Индекс пролиферации в участках слизистой оболочки антрального отдела желудка без очагов кишечной метаплазии
Figure 7. Proliferation index in areas of the gastric antral mucosa without intestinal metaplasia foci



ХНГ – хронический антральный неатрофический гастрит; ХАГ – хронический антральный атрофический гастрит; КМ – кишечная метаплазия.
Достоверность различий показателей рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни. $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,01$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} = 0,056$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд зарубежных и отечественных авторов на основании применения иммуногистохимических методов утверждают, что у пациентов с кишечной метаплазией определяется повышение показателей пролиферации в эпителии желудка. В итальянском исследовании авторы продемонстрировали увеличение пролиферации в эпителии желудка при обследовании 20 пациентов с КМ [14]. Аналогичные результаты получили турецкие авторы при обследовании 42 больных с КМ желудка [15]. В японском исследовании было показано, что воспаление, индуцированное *H. pylori*, приводит к развитию КМ и гиперпролиферации в СОЖ [16]. В экспериментальной работе, выполненной в США, было показано, что высокосолевая диета индуцирует развитие кишечной метаплазии и вызывает увеличение показателей кишечной пролиферации в СОЖ мышей [17]. В работах С.З. Чукова и соавт. из

Таблица. Индекс пролиферации у пациентов с хроническим антральным атрофическим гастритом с кишечной метаплазией в метапластических очагах слизистой оболочки антрального желудка, Me [C_{25}-C_{75}]
Table. Proliferation index in patients with chronic antral atrophic gastritis and intestinal metaplasia in metaplastic lesions of the antral mucosa, Me [C_{25}-C_{75}]

	Индекс пролиферации Ki67 в участках СОЖ без метаплазии, %	Индекс пролиферации в очагах КМ, %	p (по критерию Вилкоксона)
ХАГ с полной КМ (группа C)	23,5 [19–25]	5 [4–6]	<0,001
ХАГ с неполной КМ (группа D)	19 [16–23,5]	39 [35–42,5]	<0,001
p (по критерию Манна – Уитни)	=0,06	<0,001	

Примечание. Достоверность различий показателей рассчитана с использованием критериев Манна – Уитни и Вилкоксона.
ХАГ – хронический антральный атрофический гастрит; КМ – кишечная метаплазия.

Ставрополя (обследовано 55 больных с атрофическим гастритом) и С.В. Вернигородского из Винницы (изучены 68 пациентов с КМ желудка) отмечалось существенное повышение показателей пролиферации в СОЖ у больных с КМ [18, 19].

Другое направление связано с обследованием больных раком желудка. В китайской работе было обследовано 200 пациентов с раком желудка и кишечной метаплазией. В итоге было установлено увеличение показателей пролиферации в клетках опухоли и очагах кишечной метаплазии [20]. В двух других исследованиях из Китая было показано возрастание клеточной пролиферации в ткани РЖ [21, 22]. В современных работах предпринимаются попытки использовать определение показателей пролиферации в эпителии желудка для прогнозирования течения рака желудка [23].

Следует подчеркнуть, что ни в одной из вышеперечисленных работ не применялось сравнение показателей пролиферации у пациентов с полной и неполной кишечной метаплазией в слизистой желудка.

ВЫВОДЫ

Мы впервые продемонстрировали, что в очагах с неполной кишечной метаплазией в сравнении с очагами с полной кишечной метаплазией регистрируются значительно более высокие показатели пролиферации эпителиоцитов желудка. С учетом того, что увеличение пролиферации мутировавших клеток является одним из важных звеньев канцерогенеза, наши данные имеют несомненное практическое значение. Определение показателей пролиферации в очагах неполной кишечной метаплазии может быть маркером повышенного риска развития рака желудка. Интерпретируя точку зрения K. Sugano et al. [4], мы можем резюмировать, что неполная кишечная метаплазия является предиктором рака желудка. Нужны новые исследования, подтверждающие предраковый потенциал полной кишечной метаплазии эпителиоцитов желудка.

Поступила / Received 04.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024
Принята в печать / Accepted 02.04.2024

Список литературы / References

1. Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer*. 1955;9(3):377–385. https://doi.org/10.1038/bjc.1955.36.
2. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554–3560. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3288329.
3. Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721–725. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310846.
4. Sugano K, Moss SF, Kuipers EJ. Gastric Intestinal Metaplasia: Real Culprit or Innocent Bystander as a Precancerous Condition for Gastric Cancer? *Gastroenterology*. 2023;165(6):1352–1366.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.08.028.
5. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158(3):693–702. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003.
6. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023–1032. https://doi.org/10.1002/ijc.28003.
7. Wei N, Zhou M, Lei S, Zhong Z, Shi R. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):173. https://doi.org/10.1186/s12935-021-01869-0.
8. Waldum H, Fossmark R. Inflammation and Digestive Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13503. https://doi.org/10.3390/ijms241713503.
9. Guarner J, Bartlett J, Seitz R, Whistler T, Herrera-Goepfert R, Mohar A et al. Cell proliferation and inflammation on biopsy samples with multifocal atrophic gastritis before and 1 year after Helicobacter pylori eradication. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(11):1451–1456. https://doi.org/10.5858/2005-129-1451-CPAIOB.
10. Jang TJ, Kim JR. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with Helicobacter pylori. *J Gastroenterol*. 2000;35(4):265–271. https://doi.org/10.1007/s005350050344.
11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–1181. https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001.
12. Кононов АВ, Мозговой СИ, Шиманская АГ. *Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10): клинические рекомендации RPS3.11(2018)*. М.: Практическая медицина; 2019. 192 с.
13. Аруин ЛИ, Григорьев ПЯ, Исаков ВА, Яковенко ЭП. *Хронический гастрит*. Амстердам; 1993. 362 с. Режим доступа: https://reallib.org/reader?file=1354181.
14. Romiti A, Zullo A, Borrini F, Sarcina I, Hassan C, Winn S et al. Relationship between beta-catenin expression and epithelial cell proliferation in gastric mucosa with intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol*. 2005;11(28):4400–4403. https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i28.4400.
15. Erkan G, Gonul II, Kandilci U, Dursun A. Evaluation of apoptosis along with BCL-2 and Ki-67 expression in patients with intestinal metaplasia. *Pathol Res Pract*. 2012;208(2):89–93. https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.12.002.
16. Sue S, Shibata W, Kameta E, Sato T, Ishii Y, Kaneko H et al. Intestine-specific homeobox (ISX) induces intestinal metaplasia and cell proliferation to contribute to gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol*. 2016;51(10):949–960. https://doi.org/10.1007/s00535-016-1176-2.
17. Xiao F, Crissey MA, Lynch JP, Kaestner KH, Silberg DG, Suh E. Intestinal metaplasia with a high salt diet induces epithelial proliferation and alters cell composition in the gastric mucosa of mice. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(6):669–675. https://doi.org/10.4161/cbt.4.6.1734.
18. Чуков СЗ, Балабеков АВ, Громова ЮВ, Полякова МБ. Изменение клеточного цикла в участках кишечной метаплазии на фоне хронического атрофического гастрита. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2011;(4):47–49. Режим доступа: https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/28.html.
Chukov SZ, Balabekov AV, Gromova JV, Polyakova MB. Changes of the cellular cycle in areas of metaplasia at chronic atrophic gastritis. *Medical News of North Caucasus*. 2011;(4):47–49. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/28.html.
19. Вернигородский СВ. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике и прогнозе кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013;21(1):11–17. https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013111-17.
Vernygorodskyi SV. Molecular and biological markers in the diagnosis and prognosis of the gastric mucosa intestinal metaplasia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;21(1):11–17. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ2013111-17.
20. Feng XS, Wang YF, Hao SG, Ru Y, Gao SG, Wang LD. Expression of Das-1, Ki67 and sulfuric proteins in gastric cardia adenocarcinoma and intestinal metaplasia lesions. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1555–1558. https://doi.org/10.3892/etm.2013.1038.
21. Li XL, Ji YM, Song R, Li XN, Guo LS. KIF23 Promotes Gastric Cancer by Stimulating Cell Proliferation. *Dis Markers*. 2019;2019:9751923. https://doi.org/10.1155/2019/9751923.
22. Zhou Y, Li Y, Zheng J, Liu K, Zhang H. Detecting of gastric cancer by Bcl-2 and Ki67. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7287–7290. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525963.
23. Wang YK, Lv XX, Wang ZQ, Zhou YM, Jiang B, Wang SN, Chen XD. The significance of the microlymphangiogenesis, microangiogenesis, and combined detection of programmed cell death-1 protein (PD-1)/ki67 in gastric cancer tissues. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(11):9129–9137. https://doi.org/10.1007/s00432-023-04709-y.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Цуканов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Цуканов, Р.В. Рябоконь**
Написание текста – **Р.В. Рябоконь, А.В. Васютин, В.В. Цуканов**
Сбор и обработка материала – **Р.В. Рябоконь, В.А. Хоржевский**
Обзор литературы – **А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких**
Анализ материала – **Р.В. Рябоконь, В.В. Цуканов, В.А. Хоржевский**
Статистическая обработка – **Р.В. Рябоконь, А.В. Васютин**
Редактирование – **В.В. Цуканов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Цуканов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladislav V. Tsukanov**
Study concept and design – **Vladislav V. Tsukanov, Roman V. Ryabokon**
Text development – **Roman V. Ryabokon, Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov**
Collection and processing of material – **Roman V. Ryabokon, Vladimir A. Khorzhevskii**
Literature review – **Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh**
Material analysis – **Roman V. Ryabokon, Vladislav V. Tsukanov, Vladimir A. Khorzhevskii**
Statistical processing – **Roman V. Ryabokon, Vladislav V. Tsukanov**
Editing – **Vladislav V. Tsukanov**
Approval of the final version of the article – **Vladislav V. Tsukanov**

Информация об авторах:

Рябоконь Роман Владимирович, 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»; врач-патологоанатом, Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; r-ryabokon@mail.ru

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

Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н., заместитель главного врача по патолого-анатомической работе, Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3д; vladpatholog@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; alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; tjulia@bk.ru

Information about the authors:

Roman V. Ryabokon, Pathologist, Krasnoyarsk Regional Pathology-Anatomic Bureau; 3d, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; r-ryabokon@mail.ru

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

Vladimir A. Khorzhevskii, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pathological and Anatomical Work of the Krasnoyarsk Regional Pathology-Anatomic Bureau; 3d, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; vladpatholog@yandex.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 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 Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tjulia@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-234

Обзорная статья / Review article

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как фактор риска эрозий твердых тканей зубов

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, Ф.С. Соколов, Д.Н. Андреев✉, dna-mit8@mail.ru, **М.Н. Бычкова, Е.Г. Лобанова, М.Ю. Старовойтова**

Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой распространенное хроническое заболевание, приводящее к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого. Рефлюкс желудочного содержимого в полость рта относят к экстраэзофагеальным проявлениям заболевания, что при отсутствии своевременной терапии может привести к эрозиям твердых тканей зубов (ЭТТЗ) путем повторяющихся эпизодов воздействия кислотного содержимого на ткани зубов. ЭТТЗ представляют собой некариозные поражения твердых тканей зуба (преимущественно эмали, а в ряде случаев дентина), индуцированные химической реакцией с участием кислот, приводящих к процессам деминерализации. Частота ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ взрослого возраста составляет 32,5–51,5%. Развитие ЭТТЗ в рамках ГЭРБ происходит стадийно. Изначально под действием повторяющихся кислотных атак происходит постепенная деградация пелликулы зуба. Потеря пелликулы приводит к непосредственному контакту соляной кислоты рефлюктата с поверхностью эмали и инициации ее деминерализации при pH <5,5 с растворением кристаллов гидроксиапатита. Учитывая высокую распространенность ГЭРБ в популяции, представляется важным актуализация комплексного подхода к лечению таких пациентов, которое подразумевает фармакотерапию со стороны гастроэнтеролога, а также профилактику и малоинвазивное лечение проявлений в полости рта со стороны врача-стоматолога. Пациентам с ЭТТЗ на фоне ГЭРБ необходимо соблюдать индивидуальную гигиену полости (использование средств для полоскания с нейтральным pH, исключение абразивных зубных паст), использовать реминерализующую терапию в домашних условиях с применением ремогелей («Tooth Mousse»), а также наблюдаться у врача-стоматолога в диспансерном порядке. Минимально инвазивное лечение у стоматолога подразумевает реставрации с применением композитных пломбировочных материалов и керамических виниров. Для лечения непосредственно ГЭРБ у пациентов с ЭТТЗ целесообразно эмпирическое использование ингибиторов протонной помпы 2 раза в сут. длительностью 3 мес.

Ключевые слова: изжога, рефлюкс, регургитация, эрозии эмали, гигиена полости рта

Для цитирования: Янушевич ОО, Маев ИВ, Крихели НИ, Соколов ФС, Андреев ДН, Бычкова МН, Лобанова ЕГ, Старовойтова МЮ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как фактор риска эрозий твердых тканей зубов. *Медицинский совет*. 2024;18(8):36–42. https://doi.org/10.21518/ms2024-234.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroesophageal reflux disease as a risk factor of dental hard tissues erosions

Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Philipp S. Sokolov, Dmitry N. Andreev✉, dna-mit8@mail.ru, **Marina N. Bychkova, Elena G. Lobanova, Maria Yu. Starovoytova**

Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic disease leading to a spontaneous and regular retrograde flow of gastric and/or duodenal contents into the esophagus. Reflux of the gastric contents into the oral cavity refers to the extraesophageal presentation of the disease, which, in the absence of timely treatment, can result in erosion of dental hard tissue (EDHT) through repeated exposure of the dental tissue to acidic contents. EDHT are non-carious lesions of the dental hard tissues (mainly enamel, and in some cases dentin), induced by a chemical reaction involving acids, which results in demineralization processes. The incidence rates of EDHT in adult patients with GERD are 32.5–51.5%. The EDHT in GERD develops in stages. Initially, the gradual degradation of tooth pelicula happens when it gradually becomes decayed by repeated acidic attacks. The loss of the pelicula results in direct contact of hydrochloric acid refluxate with the enamel surface and initiation of its demineralization at pH < 5.5 with dissolution of hydroxyapatite crystals. Given the high prevalence of GERD in the population, it seems important to update an integrated approach to the treatment of such patients, which involves pharmacotherapy provided by the gastroenterologist, as well as prevention and minimally invasive treatment of presentations in the oral cavity by the dentist. Patients with EDHT due to GERD need to maintain individual oral hygiene (use mouth washes with a neutral pH level, avoid abrasive toothpastes), use remineralization therapy at home applying remogels (Tooth Mousse), and also be observed by a dentist as part of the follow-up care. Minimally invasive treatment by the dentist involves restorations using composite tooth filling materials and ceramic veneers. It is reasonable to empirically use proton pump inhibitors twice a day for 3 months for the direct treatment of GERD in patients with EDHT.

© Янушевич ОО, Маев ИВ, Крихели НИ, Соколов ФС, Андреев ДН, Бычкова МН, Лобанова ЕГ, Старовойтова МЮ, 2024

Keywords: heartburn, reflux, regurgitation, enamel erosion, oral hygiene

For citation: Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Sokolov FS, Andreev DN, Bychkova MN, Lobanova EG, Starovoytova MYu. Gastroesophageal reflux disease as a risk factor of dental hard tissues erosions. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):36–42. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-234.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современной дефиниции, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, повреждающего слизистую оболочку дистального отдела пищевода, а также индуцирующего клиническую симптоматику заболевания (изжога и регургитация) [1–3]. На сегодняшний день это заболевание, значительно снижающее качество жизни пациентов, является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью на уровне первичного звена здравоохранения во многих странах мира [3–5].

Распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира [6, 7]. Согласно последнему метаанализу J.S. Nirwan et al. 2020 г., обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ 12,47–15,56%) [8]. Таким образом, около 1,03 млрд человек во всем мире страдают от этого заболевания (*рис. 1*). При этом наиболее высокая частота ГЭРБ отмечается в странах Северной Америки (19,55%, 95% ДИ 15,60–23,83), а низкая – в странах Азии (12,92%, 95% ДИ 10,51–15,53) [8]. Согласно ранним работам, в России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6% [9, 10]. Недавно опубликованное многоцентровое исследование распространенности симптомов ГЭРБ у пациентов поликлиник в России с использованием опросника клиники Мэйо показало, что в крупной выборке респондентов (n = 6132) частота ГЭРБ составила 34,2% [11].

Классическими клиническими проявлениями заболевания являются изжога, отрыжка и регургитация (срыгивание), однако в ряде случаев ГЭРБ представлена атипичными симптомокомплексами, которые называют экстраэзофагеальными [12, 13]. В крупнейшем проспективном мультицентровом когортном исследовании ProGERD (n = 6215) атипичные симптомы выявлялись у 32,8% больных с изжогой [14]. Согласно глобальному Монреальскому консенсусу 2006 г., в качестве экстраэзофагеальных синдромов, достоверно ассоциированных с ГЭРБ, рассматриваются кашель, ларингит, бронхиальная астма, а также эрозии твердых тканей зубов рефлюксной этиологии (*табл. 1*) [15].

Эрозии твердых тканей зубов (ЭТТЗ) представляют собой некариозные поражения твердых тканей зуба (преимущественно эмали, а в ряде случаев дентина), индуцированные химической реакцией с участием кислот, приводящих к процессам деминерализации, без участия бактериального фактора [16, 17]. По МКБ-10 эрозии, обусловленные симптоматикой ГЭРБ, относятся к разделу

Рисунок 1. Глобальная распространенность ГЭРБ [8]
Figure 1. Global prevalence of GERD [8]

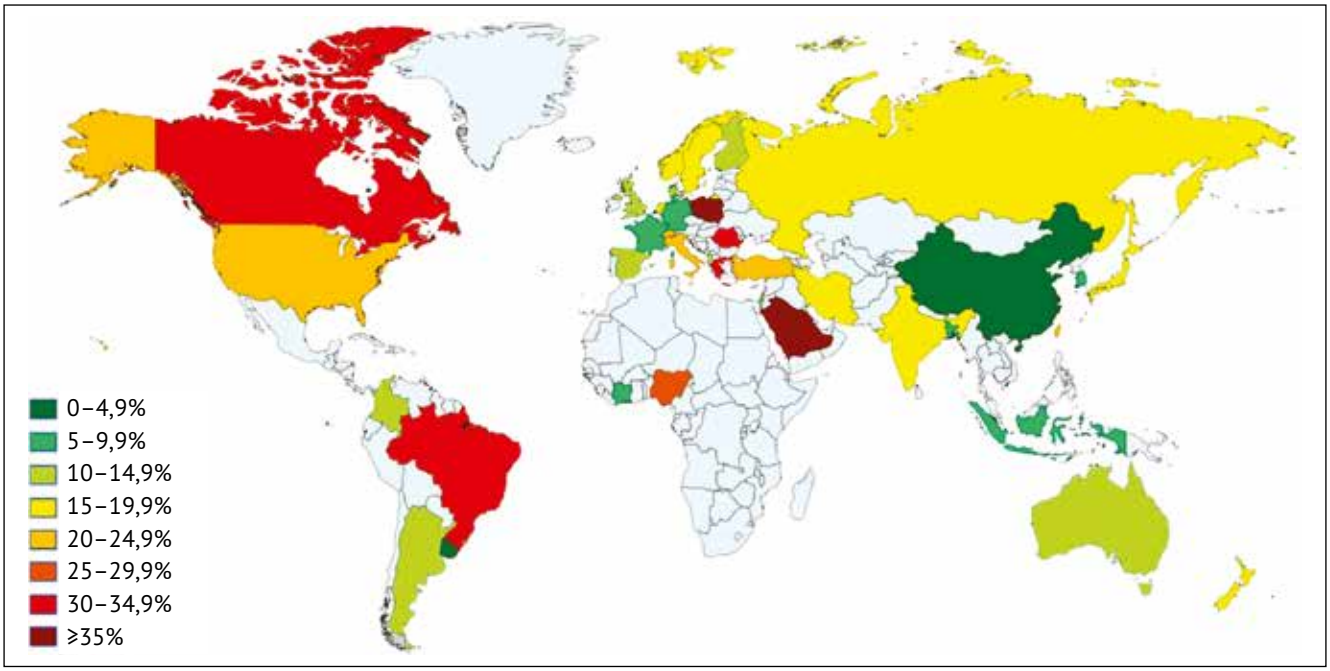


Таблица 1. Классификация клинических синдромов, ассоциированных с ГЭРБ (глобальный Монреальский консенсус, 2006) [15]
Table 1. Classification of clinical syndromes associated with GERD (Global Montreal Consensus, 2006) [15]

Пищеводные (эзофагеальные) синдромы		Внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы	
Проявляющиеся исключительно симптомами	С повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Установлена связь с ГЭРБ	Предполагается связь с ГЭРБ
1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке	1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Баррета 4. Аденокарцинома пищевода	Рефлюксной природы: 1. Кашель 2. Ларингит 3. Бронхиальная астма 4. Эрозии твердых тканей зубов	1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит

«другие заболевания твердых тканей зубов», K03.21 – обусловленные персистирующей регургитацией или рвотой. Дифференциальную диагностику проводят с кариесом, клиновидным дефектом и патологической стираемостью. ЭТТЗ приводят к эстетическим дефектам зубного ряда, а в случае длительного прогрессирования – к обнажению дентина и развитию гиперчувствительности, оказывая негативное влияние на качество жизни пациентов [18, 19]. Согласно последнему систематическому обзору, усредненная частота ЭТТЗ в мире среди взрослого населения составляет 20–45% [20]. При этом на эпидемиологическом уровне наблюдается рост частоты ЭТТЗ во всех возрастных группах, что может свидетельствовать о возрастающем влиянии факторов риска данной патологии в популяции [21, 22]. Генез ЭТТЗ носит мультифакториальный характер и может быть обусловлен внешними ацидифицирующими факторами (особенности диеты и образа жизни), а также внутренними (хронический рефлюкс желудочного содержимого в ротовую полость; рецидивирующая рвота) (*табл. 2*) [17, 20]. Также важно учитывать, что утрата целостности тканей зубов приводит не только к функциональным нарушениям, но и к ухудшению психоэмоционального состояния пациентов.

АССОЦИАТИВНЫЕ СВЯЗИ ГЭРБ И ЭРОЗИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

ГЭРБ является наиболее частой причиной, индуцирующей развитие ЭТТЗ, что обусловлено ретроградным забросом в полость рта кислого желудочного содержимого [21–23]. Согласно данным нескольких систематических обзоров, частота ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ взрослого возраста составляет 32,5–38,96% [24, 25]. При этом в некоторых работах было отмечено, что тяжесть эрозивного поражения твердых тканей зубов у лиц с ГЭРБ выше в сравнении с лицами контроля [13, 26]. Недавно опубликованный метаанализ, проведенный нашей группой, обобщивший результаты 28 исследований с участием 4379 человек (2309 – пациенты с ГЭРБ, 2070 – лица контроля), показал, что обобщенная частота ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ составила 51,524% (95 ДИ 39,742–63,221), а у лиц контроля – 21,351% (95 ДИ 9,234–36,807) (*рис. 2*) [27]. Субанализ данных продемонстрировал, что обобщенная распространенность ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ в странах Европы составила 46,497% (95 ДИ 30,125–63,266), Азии – 65,644% (95 ДИ 45,560–83,170), Америки – 41,902% (95 ДИ 11,019–76,927). В сравнении с лицами

Таблица 2. Ацидифицирующие факторы, приводящие к развитию эрозии твердых тканей зубов
Table 2. Acidifying factors leading to the development of erosion of dental hard tissues

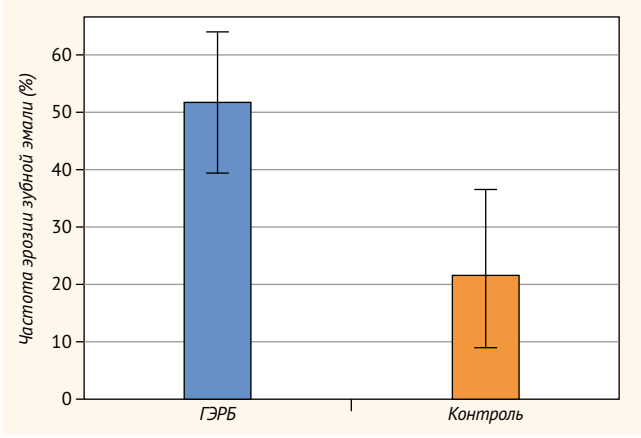
Внешние	Внутренние
Диетические факторы: • газированные напитки, • напитки с низким pH (менее 3,5–4), • фруктовые соки, • кислые фрукты, • кетчуп и уксус, • вино, • жевательные таблетки / пластинки с витамином С	Хронический рефлюкс желудочного содержимого в ротовую полость: • ГЭРБ
Лекарственные препараты: • ацетилсалициловая кислота, • препараты железа	Рецидивирующая рвота: • булимия, • хронический алкоголизм, • рвота беременных
Хлорированная вода в бассейне	
Промышленные и экологические вдыхаемые агенты	

контроля была выявлена значимая ассоциация между наличием ЭТТЗ и ГЭРБ (ОШ 5,000, 95% ДИ 2,995–8,345) [27].

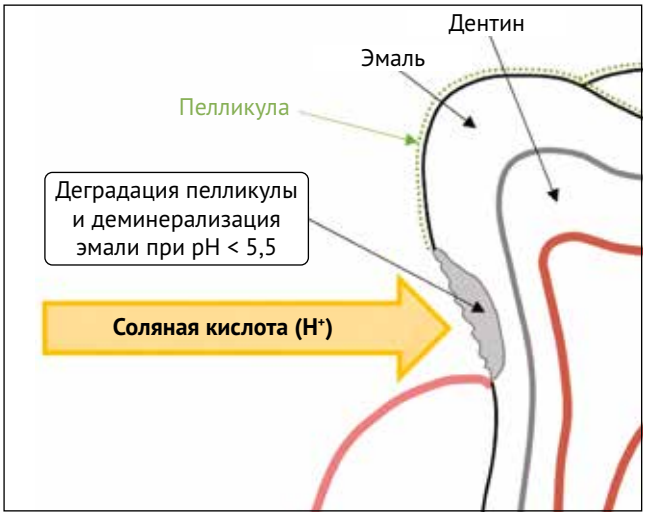
Развитие ЭТТЗ в рамках ГЭРБ происходит стадийно. Изначально под действием повторяющихся кислотных атак происходит постепенная деградация пелликулы зуба, которая в норме реализует протекцию твердых тканей зуба от воздействия кислот [27, 28]. Потеря пелликулы приводит к непосредственному контакту соляной кислоты рефлюктата с поверхностью эмали и инициации ее деминерализации при pH <5,5 с растворением кристаллов гидроксиапатита (*рис. 3*) [28, 29]. Глубокие ЭТТЗ приводят к открытию дентинных канальцев и развитию гиперчувствительности [12]. Слюна, содержащая бикарбонаты, противомикробные субстанции, кальций и фосфаты, является основным защитным механизмом, способным остановить деминерализацию и способствовать минерализации твердых тканей зубов [30, 31]. Вместе с тем у пациентов с ГЭРБ нередко определяется гипосаливация, особенно у лиц с ожирением, что также играет роль в генезе ЭТТЗ [31].

Таким образом, ЭТТЗ являются наиболее частым стоматологическим проявлением ГЭРБ и обусловлены персистирующим ретроградным забросом кислого желудочного содержимого в ротовую полость [28]. Данные патологические изменения твердых тканей зубов чаще локализуются на вестибулярной (щечной), окклюзионной и язычной поверхностях зубов [13]. При стоматологическом осмотре

● ***Рисунок 2.*** Обобщенная частота эрозии твердых тканей зубов у пациентов с ГЭРБ и лиц контроля (метаанализ 28 исследований) [27]
● ***Figure 2.*** Generalized incidence rates of erosion of dental hard tissues in patients with GERD and controls (meta-analysis of 28 studies) [27]



● ***Рисунок 3.*** Патогенез эрозии твердых тканей зубов у пациентов с ГЭРБ [28, 29]
● ***Figure 3.*** Pathogenesis of erosion of dental hard tissues in patients with GERD [28, 29]



визуальными признаками ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ являются частичное или полное отсутствие эмали на одной из поверхностей зубов, а также частичная убыль дентина (при этом сохранившийся дентин чаще пигментирован). В стадии стабилизации при зондировании эрозированная поверхность гладкая и плотная, имеет блеск. При глубокой степени поражения во время зондирования отмечаются гладкость и плотность эрозированной поверхности, имеется характерная пигментация светло-коричневого оттенка [17, 22]. Во время активного течения данного патологического процесса отмечается гиперестезия при воздействии механических, химических и температурных раздражителей (*рис. 4 а, б*). При длительном течении заболевания может происходить снижение высоты коронки, что приводит к нарушению окклюзионного контакта с зубами антагонистами.

ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЭРОЗИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что целесообразно активное внедрение программ профилактики ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ, включающих модификацию образа жизни (сон с приподнятым головным концом кровати) и диеты (исключение чрезмерного употребления газированных напитков, напитков с низким pH, кислых фруктов, отдельных лекарственных средств), а также тщательную индивидуальную гигиену полости (использование средств для полоскания с нейтральным pH, исключение абразивных зубных паст), реминерализующую терапию в домашних условиях с применением ремогелей («Tooth Mousse»), диспансерное наблюдение у врача-стоматолога [13, 27, 32]. Минимально инвазивное лечение у стоматолога подразумевает реставрации с применением композитных пломбировочных материалов и керамических виниров. В одном из исследований было доказано, что стеклоиономерный цемент менее устойчив к воздействию кислой среды, поэтому его применение у пациентов с ГЭРБ нецелесообразно [33]. В случае гипосаливации рекомендуется использовать заменители слюны, а также

● ***Рисунок 4.*** Фотопротокол: А) эрозии твердых тканей зубов у пациента с ГЭРБ; В) эрозии твердых тканей зубов у пациента с ГЭРБ (собственные данные)
● ***Figure 4.*** Photo protocol: A) erosion of dental hard tissues in a patient with GERD; B) erosion of dental hard tissues in a patient with GERD (in-house figures)

стимулировать естественное слюноотделение при помощи жевательной резинки без сахара или специализированных леденцов, содержащих в своем составе ксилит [32]. Эффективность регулярного применения ксилитсодержащих добавок у таких пациентов обуславливается увеличением буферной емкости слюны, что повышает ее способность нейтрализовывать кислую среду [34].

В рамках профилактики ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ возможно периодическое применение антацидов после эпизодов рефлюкса, однако доказательная база такой интервенции несущественная [35, 36]. Фармакотерапия с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) является золотым стандартом консервативного лечения пациентов с ГЭРБ, что отражено в ряде последних согласительных документов и клинических рекомендаций (Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017 г.; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2020 г.; Американская коллегия гастроэнтерологов 2022 г.) [1, 4, 37]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений пищевода, а также купировании симптоматики заболевания [1, 38]. Вместе с тем нередко бывают случаи рефрактерности к ИПП, которые требуют релевантной верификации при помощи 24-часовой pH-импедансометрии, а также манометрии пищевода высокого разрешения [39, 40]. Оптимизация фармакотерапии ГЭРБ у пациентов, рефрактерных к терапии ИПП, является трудной задачей в рутинной клинической практике. В большинстве случаев экспертами предлагается увеличение дозы / кратности приема ИПП, переход на CYP2C19-независимые ИПП (рабепразол, эзомепразол, декслансопразол), добавление эзофагопротектора или прокинетика к терапии [41–43].

При стоматологических проявлениях ГЭРБ целесообразно эмпирическое использование ИПП 2 раза в сут. длительностью 3 мес. [12, 13]. В рандомизированном контролируемом исследовании с применением оптической когерентной томографии на популяции пациентов с ГЭРБ с ассоциированными ЭТТЗ было показано, что терапия ИПП (эзомепразол 20 мг 2 раза в сут.) редуцирует процессы деминерализации твердой ткани зуба в сравнении с плацебо [44]. В другом лонгитюдном несравнительном исследовании с периодом наблюдения 1 год применение ИПП в 74% случаев способствовало остановке прогрессирования ЭТТЗ у пациентов с ГЭРБ [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рефлюкс желудочного содержимого в полость рта относят к экстраэзофагеальным проявлениям заболевания, что при отсутствии своевременной терапии может привести к ЭТТЗ путем повторяющихся эпизодов воздействия кислотного содержимого на ткани зубов. Частота ЭТТЗ у пациентов взрослого возраста с ГЭРБ составляет 32,5–51,5%. Развитие ЭТТЗ в рамках ГЭРБ происходит стадийно. Изначально под действием повторяющихся кислотных атак начинается постепенная деградация пелликулы зуба. Потеря пелликулы приводит к непосредственному контакту соляной кислоты рефлюктата с поверхностью эмали и инициации ее деминерализации при pH <5,5 с растворением кристаллов гидроксиапатита. Учитывая высокую распространенность ГЭРБ в популяции, представляется важным актуализация комплексного подхода к лечению таких пациентов, которое подразумевает фармакотерапию со стороны гастроэнтеролога, а также профилактику и малоинвазивное лечение проявлений в полости рта со стороны врача-стоматолога.

Поступила / Received 15.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2024
Принята в печать / Accepted 30.04.2024

Список литературы / References

1. 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;30(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;30(4):70–97. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
2. Маев ИВ, Бусарова ГА, Андреев ДН. *Болезни пищевода.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html.
3. Маев ИВ, Андреев ДН, Овсепян МА, Баркалова ЕВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(7):16–26. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
Maev IV, Andreev DN, Ovsepyan MA, Barkalova EV. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):16–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079- 701X-2022-16-7-16-26.
4. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler 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.
5. Pandit S, Boktor M, Alexander JS, Becker F, Morris J. Gastroesophageal reflux disease: A clinical overview for primary care physicians. *Pathophysiology.* 2018;25(1):1–11. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.09.001.
6. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon.* 2020;66(1):100848. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
7. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–880. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269.
8. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1.
9. Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхаков РА и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной Болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив.* 2011;83(1):45–50. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789.
Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Vasiliev YuV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2011;83(1):45–50. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30789.
10. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, Manannikof I, Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus.* 2016;29(2):159–165. https://doi.org/10.1111/dote.12310.
11. Бордин ДС, Абдулхаков РА, Осипенко МФ, Соловьева АВ, Абдулхаков СР, Кириленко НП и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322.

Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Solovyeva AV, Abdulkhakov SR, Kirilenko NP et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322.
12. Ghisa M, Della Coletta M, Barbuscio I, Marabotto E, Barberio B, Frazzoni M et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(9):827–838. https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1645593.
13. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, Ferro A, Barutta F, Beccuti G et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *J Clin Med.* 2020;9(8):2559. https://doi.org/10.3390/jcm9082559.
14. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–1520. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x.
15. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
16. Schlueter N, Amaechi BT, Bartlett D, Buzalaf MAR, Carvalho TS, Ganss C et al. Terminology of Erosive Tooth Wear: Consensus Report of a Workshop Organized by the ORCA and the Cariology Research Group of the IADR. *Caries Res.* 2020;54(1):2–6. https://doi.org/10.1159/000503308.
17. Warreth A, Abuhijleh E, Almaghribi MA, Mahwal G, Ashawish A. Tooth surface loss: A review of literature. *Saudi Dent J.* 2020;32(2):53–60. https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.09.004.
18. Twetman S. The evidence base for professional and self-care prevention--caries, erosion and sensitivity. *BMC Oral Health.* 2015;15(Suppl 1):S4. https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S4.
19. West N, Seong J, Davies M. Dentine hypersensitivity. *Monogr Oral Sci.* 2014;25:108–122. https://doi.org/10.1159/000360749.
20. Schlueter N, Luka B. Erosive tooth wear - a review on global prevalence and on its prevalence in risk groups. *Br Dent J.* 2018;224(5):364–370. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.167.
21. Marsicano JA, de Moura-Grec PG, Bonato RC, Sales-Peres Mde C, Sales-Peres A, Sales-Peres SH. Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(2):135–141. https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835ae8f7.
22. Lee RJ, Aminian A, Brunton P. Dental complications of gastro-oesophageal reflux disease: guidance for physicians. *Intern Med J.* 2017;47(6):619–623. https://doi.org/10.1111/imj.13249.
23. Ortiz AC, Fideles SOM, Pomini KT, Buchaim RL. Updates in association of gastroesophageal reflux disease and dental erosion: systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(9):1037–1046. https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1890030.
24. Pace F, Pallotta S, Tonini M, Vakil N, Bianchi Porro G. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(12):1179–1186. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03694.x
25. Picos A, Badea ME, Dumitrascu DL. Dental erosion in gastro-esophageal reflux disease. A systematic review. *Clujul Med.* 2018;91(4):387–390. https://doi.org/10.15386/cjmed-1017.
26. Muñoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):461–467. https://doi.org/10.1016/s1590-8658(03)00215-9.
27. Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Andreev DN, Lyamina SV, Sokolov FS et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel).* 2022;10(7):126. https://doi.org/10.3390/dj10070126.
28. Ranjitkar S, Kaidonis JA, Smales RJ. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. *Int J Dent.* 2012;2012:479850. https://doi.org/10.1155/2012/479850.
29. Featherstone JDB, Lussi A. Understanding the chemistry of dental erosion. *Monogr Oral Sci.* 2006;20:66–76. https://doi.org/10.1159/000093351.
30. Ranjitkar S, Smales RJ, Kaidonis JA. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(1):21–27. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06945.x.
31. Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, Egawa M, Yoshino A, Kondo S et al. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol.* 2012;47(4):412–420. https://doi.org/10.1007/s00535-011-0515-6.
32. Marshall TA. Dietary assessment and counseling for dental erosion. *J Am Dent Assoc.* 2018;149(2):148–152. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.11.006.
33. Picos A, Rachisan AL, Dadarlat A. Minimally invasive dental treatment using composites and ceramics in GERD diagnoses patients. *Mater Plast.* 2018;55(2):252–254. https://doi.org/10.37358/MP.18.2.5004.
34. Sánchez-Blanco I, Rodríguez-Téllez M, Corcuera-Flores J-R, González-Blanco C, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo M-Á, Machuca-Portillo G. Effectiveness of salivary stimulation using xylitol-malic acid tablets as coadjuvant treatment in patients with gastro-oesophageal reflux disease: early findings. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(6):e818–e826. https://doi.org/10.4317/medoral.23887.
35. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Роль и место антацидов в современных алгоритмах терапии кислотозависимых заболеваний. *Фарматека.* 2013;(2):65–72. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7097?ysclid=lwj7upnt1f560641077.
Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. The role and place of antacids in the current algorithms for the treatment of acid-related diseases. *Farmateka.* 2013;(2):65–72. (In Russ.) Available at: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7097?ysclid=lwj7upnt1f560641077.
36. Маев ИВ, Гуленченко ЮС, Андреев ДН, Казюлин АН, Дичева ДТ. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum.* 2014;16(8):5–8. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724?ysclid=lwj7wvc6rp186453798.
Maev IV, Gulenchenko YUS, Andreev DN, Kazyulin AN, Dicheva DT. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum.* 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724?ysclid=lwj7wvc6rp186453798.
37. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global perspective on gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854.
38. Маев ИВ, Дичева ДТ, Андреев ДН. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012;(26):18–23. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449?ysclid=lwj7yrx1mr796114425.
Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Approaches to the personalized treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy.* 2012;(26):18–23. (In Russ.) Available at: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449?ysclid=lwj7yrx1mr796114425.
39. Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):76–83. https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83.
Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, Kucheryavyi YuA, Andreev DN. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(2):76–83. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83
40. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Сторонова ОА, Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):93–100. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/32780/pdf.
Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Storonova OA, Kucheryavyi YuA, Barkalova EV et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;90(5):93–100. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/32780/pdf.
41. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;(5):17–22. https://www.elibrary.ru/rcmjop.
Mayev IV, Samsonov AA, Andreyev DN. Clinical role of "overlap syndrome" of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. 2013;(5):17–22. (In Russ.) https://www.elibrary.ru/rcmjop.
42. Xi L, Zhu J, Zhang H, Muktiali M, Li Y, Wu A. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus.* 2021;18(1):144–151. https://doi.org/10.1007/s10388-020-00753-6.
43. Маев ИВ, Дичева ДТ, Андреев ДН. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет.* 2012;(2):56–60. Режим доступа: https://elibrary.ru/owtttb.
Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Application of domperidone in the complex therapy of gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2012;(2):56–60. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/owtttb.
44. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Шабуров РИ. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4–11. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(8):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387.
45. Wilder-Smith CH, Wilder-Smith P, Kawakami-Wong H, Voronets J, Osann K, Lussi A. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double- blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2788–2795. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.441.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, Д.Н. Андреев**
Концепция и дизайн исследования – **О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, Д.Н. Андреев**
Написание текста – **Ф.С. Соколов, Д.Н. Андреев, М.Н. Бычкова, Е.Г. Лобанова, М.Ю. Старовойтова**
Сбор и обработка материала – **Ф.С. Соколов, Д.Н. Андреев, М.Н. Бычкова, Е.Г. Лобанова, М.Ю. Старовойтова**
Обзор литературы – **Ф.С. Соколов, Д.Н. Андреев, М.Н. Бычкова, Е.Г. Лобанова, М.Ю. Старовойтова**
Анализ материала – **Ф.С. Соколов, Д.Н. Андреев, М.Н. Бычкова, Е.Г. Лобанова, М.Ю. Старовойтова**
Редактирование – **О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Dmitry N. Andreev**
Study concept and design – **Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli, Dmitry N. Andreev**
Text development – **Philipp S. Sokolov, Dmitry N. Andreev, Marina N. Bychkova, Elena G. Lobanova, Maria Yu. Starovoytova**
Collection and processing of material – **Philipp S. Sokolov, Dmitry N. Andreev, Marina N. Bychkova, Elena G. Lobanova, Maria Yu. Starovoytova**
Literature review – **Philipp S. Sokolov, Dmitry N. Andreev, Marina N. Bychkova, Elena G. Lobanova, Maria Yu. Starovoytova**
Material analysis – **Philipp S. Sokolov, Dmitry N. Andreev, Marina N. Bychkova, Elena G. Lobanova, Maria Yu. Starovoytova**
Editing – **Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli**
Approval of the final version of the article – **Oleg O. Yanushevich, Igor V. Maev, Natella I. Krikheli**

Информация об авторах:

Янушевич Олег Олегович, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой пародонтологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-4293-8465; mail@msmsu.ru
Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической стоматологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-8035-0638; krikheli_ni@msmsu.ru
Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-4007-7112; dna-mit8@mail.ru
Соколов Филипп Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0003-2813-6498; phlppsokolov@gmail.com
Бычкова Марина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической стоматологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-5231-2597; stommarina@mail.ru
Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-3426-1853; e.g.lobanova@mail.ru
Старовойтова Мария Юрьевна, студент, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; https://orcid.org/0009-0003-8598-022X; masha.starovojtova2000@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg O. Yanushevich, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of Department of Periodontology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4293-8465; mail@msmsu.ru
Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Honoured Worker of Science of RF, Honoured Worker of Science of RF; Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru
Natella I. Krikheli, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Dentistry, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8035-0638; krikheli_ni@msmsu.ru
Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4007-7112; dna-mit8@mail.ru
Philipp S. Sokolov, Lecturer of Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2813-6498; phlppsokolov@gmail.com
Marina N. Bychkova, Cand. Sci. (Med.), (Med.), Associate Professor of Department of Clinical Dentistry, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5231-2597; stommarina@mail.ru
Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3426-1853; e.g.lobanova@mail.ru
Maria Yu. Starovoytova, Student, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0009-0003-8598-022X; masha.starovojtova2000@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-232

Обзорная статья / Review article

Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания дерматологического профиля

Д.А. Дудукчян[1], https://orcid.org/0009-0001-3991-4470, dian4o@list.ru
Д.К. Саркисян[2], https://orcid.org/0009-0000-5143-7120, SDi260499@mail.ru
Д.Н. Андреев[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru
[1] Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме
Helicobacter pylori (*H. pylori*), микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, колонизирующие слизистую оболочку желудка человека, являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и аденокарцинома желудка). С момента открытия инфекции *H. pylori* и детерминации ее ведущей роли в формировании ряда заболеваний гастроэнтерологического профиля исследователи стали активно изучать потенциальное триггерное значение данного патогена в развитии внегастральной патологии. На эпидемиологическом уровне показано, что инфекция *H. pylori* нередко ассоциирована с такими кожными заболеваниями, как розацеа, акне, хроническая крапивница и псориаз, хотя клиническое значение данных ассоциаций остается неопределенным. Действительно, последние метааналитические работы (2019–2024 гг.) демонстрируют повышенный риск развития вышеперечисленных заболеваний у H. pylori-инфицированных с отношением шансов от 1,19 до 3,00. С другой стороны, не во всех исследованиях отмечено, что эрадикационная терапия данного микроорганизма способствует снижению клинической выраженности симптоматики кожных заболеваний, что гипотетически объясняется лишь триггерной ролью инфекции в рамках комплексного патогенеза. С современных позиций подобные ассоциации патогенетически можно рассматривать через реализацию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). Предполагают, что хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, приводит к увеличению проницаемости эпителиальной выстилки желудка, а также стенок сосудов слизистой оболочки и более высокой экспозиции бактериальных и алиментарных антигенов в системном кровотоке, которые могут индуцировать как локальное высвобождение медиаторов воспаления в тканях, так и системные иммунологические реакции (аутоиммунные и воспалительные процессы, формирование иммунных комплексов, индуцированных молекулярной мимикрией, и кросс-реактивных антител).

Ключевые слова: кожные проявления, *H. pylori*, вульгарный псориаз, хроническая крапивница, вульгарные акне, розацеа

Для цитирования: Дудукчян ДА, Саркисян ДК, Андреев ДН. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания дерматологического профиля. *Медицинский совет*. 2024;18(8):43–49. https://doi.org/10.21518/ms2024-232.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Helicobacter pylori infection and dermatological diseases

Diana A. Dudukchyan[1], https://orcid.org/0009-0001-3991-4470, dian4o@list.ru
Diana K. Sarkisyan[2], https://orcid.org/0009-0000-5143-7120, SDi260499@mail.ru
Dmitry N. Andreev[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru
[1] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia
[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract
Helicobacter pylori (H. Pylori), microaerophilic spiral-shaped Gram-negative bacteria which colonize the gastric mucosa of human population, is the leading causal factor in the development of a whole range of diseases of the gastroduodenal region (chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer disease, MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma). Since the discovery of *H. pylori* infection and the identification of its leading role in the development of a range of gastroenterological diseases, researchers have begun to actively study the potential trigger significance of this pathogen in the development of extragastric pathology. At the epidemiological level, *H. pylori* infection has been shown to be frequently associated with skin diseases such as rosacea, acne, chronic urticaria and psoriasis, although the clinical significance of these associations remains clouded. In fact, recent meta-analytic studies (2019–2024) demonstrate an increased risk of developing the above diseases in *H. pylori*-infected individuals with odds ratios ranging from 1.19 to 3.00. On the other hand, not all studies have showed that eradication therapy of this microorganism helps reduce the clinical severity of symptoms of skin diseases, which is hypothetically explained only by the trigger role of infection within the complex pathogenesis. In a modern light, such associations can be viewed in terms of pathogenetic findings through the implementation of the syndrome of increased epithelial permeability (SIEP). The chronic gastritis caused by *H. pylori* infection is believed to lead to increased permeability of the epithelial lining of the stomach, as well as the walls of the mucosal vessels and a higher exposure of bacterial and nutritional antigens in the systemic circulation, which can induce both local release of inflammatory mediators in tissues and systemic immunological reactions (autoimmune and inflammatory processes, formation of molecular mimicry-induced immune complexes and cross-reactive antibodies).

© Дудукчян ДА, Саркисян ДК, Андреев ДН, 2024

Keywords: skin manifestations, *H. pylori*, psoriasis vulgaris, chronic urticaria, acne vulgaris, rosacea

For citation: Dudukchyan DA, Sarkisyan DK, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection and dermatological diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):43–49. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-232.

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

ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori (H. pylori) – микроаэрофильные спиралевидные грамотрицательные бактерии, которые колонизируют слизистую оболочку желудка человека и являются ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и аденокарцинома желудка) [1]. Согласно последнему метаанализу, обобщенная инфицированность мировой популяции в период 2011–2022 гг. составляет 43,1% (95% ДИ: 40,3–45,9) [2]. В Российской Федерации распространенность инфекции *H. pylori* по состоянию на 2019 г. составляет 35,6% и имеет тенденцию к снижению, наблюдаемую в ряде других стран мира [3].

С момента открытия инфекции *H. pylori* и детерминации ее ведущей роли в формировании ряда заболеваний гастроэнтерологического профиля исследователи активно стали изучать потенциальное триггерное значение данного патогена в развитии внегастральной патологии. Действительно, за последние десятилетия появилось большое количество работ, показывающих возможную прямую или опосредованную роль инфекции *H. pylori* в генезе ряда экстрагастродуоденальных заболеваний, в т. ч. дерматологического профиля. На эпидемиологическом уровне действительно показано, что инфекция *H. pylori* нередко ассоциирована с такими кожными заболеваниями, как розацеа, хроническая крапивница и псориаз, хотя клиническое значение данных ассоциаций остается неопределенным [4]. С современных позиций подобные ассоциации патогенетически можно рассматривать через реализацию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). Предполагают, что хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, приводит к увеличению проницаемости эпителиальной выстилки желудка, а также стенок сосудов слизистой оболочки и более высокой экспозиции бактериальных и алиментарных антигенов в системном кровотоке, которые могут индуцировать как локальное высвобождение медиаторов воспаления в тканях, так и системные иммунологические реакции (аутоиммунные и воспалительные процессы, формирование иммунных комплексов, индуцированных молекулярной мимикрией, и кросс-реактивных антител) [5]. Показано, что цитотоксин CagA и уреаза *H. pylori* способны инициировать дезорганизацию плотных контактов клеток за счет увеличения фосфорилирования легкой цепи миозина, а также инактивации протеинкиназы семейства PAR1, регулирующей функции цитоскелета клетки [5]. Таким образом, гипотетическая модель ассоциации инфекции *H. pylori* с заболеваниями кожи лежит в плоскости реализации СПЭП.

В данной обзорной статье мы обобщили современные данные об ассоциации инфекции *H. pylori* с заболеваниями дерматологического профиля, включая влияние эрадикации на уменьшение клинических проявлений ряда нозологических единиц.

РОЗАЦЕА

Розацеа – хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов. В систематическом обзоре и метаанализе 2018 г. L.K. Overgaard, A. Egeberg, J.P. Thyssen, которые обобщили результаты исследований с обследованием 41 популяции, где участвовало 26 519 836 человек, общая доля лиц с розацеа составила 5,46% [95%-ный доверительный интервал (ДИ) 4,91–6,04] в общей популяции с превалированием у женщин (5,41%, 95% ДИ 3,85–7,23) в сравнении с мужчинами (3,90%, 95% ДИ 3,04–4,87). Однако распространенность розацеа зависела от метода диагностики: более высокие оценки были получены в анкетных исследованиях симптомов розацеа, а более низкие – в медицинских реестрах с кодами Международной классификации болезней [6].

В исследовании A. Gravina было продемонстрировано, что распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с розацеа по сравнению с контрольной группой. В течение 10 нед. после окончания антибактериальной терапии кожные проявления при розацеа исчезли или заметно уменьшились у 35/36 (97,2%) пациентов после эрадикации *H. pylori* и у 3/8 (37,5%) пациентов, у которых инфекция не была элиминирована ($p < 0,0001$) [7].

Согласно данным работы M. Aghaei, были исследованы распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с розацеа по сравнению с контрольными лицами и влияние эрадикации инфекции *H. pylori* на улучшение состояния при заболевании [8]. Всего в исследование были включены 60 пациентов с розацеа и 65 здоровых лиц контрольной группы. Среди пациентов с розацеа у 18 пациентов (30%) было неактивное течение, а у 42 (70%) – активное течение розацеа. Наиболее распространенными клиническими проявлениями розацеа были красные бугорки и сенсорные симптомы, такие как зуд и жжение на лице. 60 пациентов с розацеа (исследуемая группа) в дополнение к стандартному лечению (местные гели метрогель + метронидазол 75% (250 мг) два раза в день) получали для эрадикации *H. pylori* стандартную 2-недельную тройную терапию, включающую кларитромицин в дозе 500 мг перорально, метронидазол 500 мг перорально внутривенно и пантопразол 40 мг перорально ежедневно. Другая половина из 60 пациентов с розацеа ($n = 30$) (контрольная группа) получали стандартное лечение розацеа. По результатам исследования была обнаружена статистически значимая корреляция между положительным *H. pylori* у пациентов с розацеа по сравнению с серопозитивностью в контрольной группе. Средний уровень *H. pylori* IgG и IgM в группе

с розацеа был выше, чем в контрольной группе здоровых. После лечения прогрессирование заболевания было ниже исходного уровня в исследуемой группе [8].

Недавний метаанализ Y. Gao, обобщивший результаты 23 исследований, охватывающих 51 054 пациента с розацеа и 4 709 074 контрольных лица без кожных заболеваний, продемонстрировал значительно более высокую распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с розацеа по сравнению с контрольной группой (ОШ: 1,51, 95% ДИ: 1,17–1,95, p < 0,001) [9].

ВУЛЬГАРНЫЙ ПСОРИАЗ

Псориаз – хроническое заболевание кожи, характеризующееся мономорфной сыпью, состоящее из плоских папул различных размеров, имеющих тенденцию к слиянию в крупные бляшки розово-красного цвета, быстро покрывающиеся рыхлыми серебристо-белыми чешуйками с вовлечением ногтей и суставов [10]. Для подготовки Глобального доклада ВОЗ о псориазе от 2017 г. был проведен новый всемирный систематический обзор эпидемиологии псориаза, который показал, что распространенность псориаза у взрослых варьировалась от 0,51 до 11,43%, а у детей – от 0 до 1,37% [10].

Ассоциация инфекции *H. pylori* и псориаза неоднократно описана в различных работах обзорного плана [11–15]. В метаанализе от 2019 г. Yu. Mingyang уровень инфицирования *H. pylori* в группе больных псориазом составил 49,5%, в то время как в контрольной группе – 38,8% [16]. По результатам исследования частота *H. pylori* у пациентов с псориазом была на 10,7% выше, чем в контрольной группе (суммарный RR = 1,70, p < 0,01), что указывало на то, что псориаз может быть связан с инфекцией *H. pylori*. Что касается тяжести псориаза, частота инфицирования *H. pylori* была выше у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени по сравнению с пациентами с легкой степенью тяжести псориаза [16].

Текущие данные указывают на то, что инфекция *H. pylori* может быть связана с псориазом и пациенты с псориазом и инфекцией *H. pylori* могут иметь более высокий показатель индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) [17].

В исследование влияния эрадикации *H. pylori* на течение псориаза от 2017 г. Salih Levent Cinar были включены 80 пациентов с псориазом: 44 мужчины, 36 женщин (средний возраст 38,3 ± 13,4 года) из 123 пациентов с положительным результатом на *H. pylori*. Испытуемые обеих групп не должны были получать системной терапии от основного заболевания в течение последних 6 мес., а местную терапию, кроме эмолентов, в течение 1 мес. На протяжении 14 дней пациенты получали указанные препараты (кларитромицин, лансопразол и амоксициллин) для эрадикации *H. pylori*. Сорок пациентов с псориазом (21 мужчина, 19 женщин, средний возраст 34,3 ± 11,9 года) были отобраны в контрольную группу, в которой не были использованы никакие препараты для эрадикации *H. pylori*. Среднее распределение по возрасту и полу между исследуемой и контрольной группами было сходным (p = 0,114 и p = 0,796 соответственно). У оставшихся пациентов исследуемой группы, применявших эрадикационную терапию, наблюдалось статистически значимое снижение средних баллов PASI в период между началом лечения и окончанием лечения (15-й день), а также между периодом до лечения и 15 днями после лечения (30-й день). В *табл. 1* обобщены средние баллы PASI до начала лечения, на 15-й и 30-й дни [18].

По результатам исследований нельзя точно утверждать, что эрадикация *H. pylori* эффективна у пациентов с псориазом, даже несмотря на значительное снижение среднего показателя индекса PASI в процентах, отражающего площадь поражения с учетом интенсивности проявлений клинических признаков, таких как эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации [18]. Примерно аналогичные результаты были продемонстрированы и в двух других независимых работах [19, 20]. В целом же необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов, чтобы показать эффект эрадикации *H. pylori* при псориазе.

ВУЛЬГАРНЫЕ АКНЕ

Акне (*Acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [21]. По ориентировочным данным, около 9,4% мировой популяции страдают от этого заболевания [21, 22].

В ряде проведенных к настоящему времени исследований частота выявления инфекции *H. pylori* у пациентов с акне варьирует в широком диапазоне – от 47,9 до 100% [23–27]. По этому поводу был проведен метаанализ, объединивший результаты 5 исследований, продемонстрировавший, что обобщенная инфицированность *H. pylori* у пациентов с акне составила 77,844% (95 ДИ 54,769–94,232), тогда как у лиц контроля – 48,821% (95% ДИ 40,189–57,489) [22]. При этом выявлена статистически значимая ассоциация между инфекцией *H. pylori* и наличием акне (ОШ 1,744, 95% ДИ 1,077–2,822; p = 0,024) [22]. В целом полученные данные могут свидетельствовать о потенциальной роли инфекции *H. pylori* в предрасположенности к развитию этого кожного заболевания или модифицировании его клинического течения. В ряде работ отмечено, что у пациентов с тяжелыми формами акне по сравнению с лицами контроля и больными легкой и умеренной формами заболевания выявляют не только более высокую частоту инфицирования *H. pylori*, но

Таблица 1. Средние показатели PASI до лечения, на 15-й и 30-й дни [18]

Table 1. Average PASI scores before treatment, Day 15 and Day 30 [18]

	Контрольная группа (n = 40)	Группа препаратов (n = 120)	*p*
Средний PASI до лечения	7,55	8,12	0,198
Средний PASI на 15-й день	7,05	5,90	<0,001
Средний PASI на 30-й день	6,90	5,00	<0,001

и значительно повышенный титр фекального антигена или антител к данному микроорганизму [23, 24, 28]. Так, в недавнем исследовании R. Saleh [24] с градацией пациентов с акне в соответствии со шкалой Global Acne Grading Scale показано, что при тяжелой форме заболевания отмечены достоверно более высокие уровни фекального антигена и титра антител к *H. pylori* по сравнению с больными легкой и умеренной формой, а также лицами контрольной группы ($p < 0,001$).

Аналогичные данные получены в работе S. Khashaba [28] с использованием ИФА: 66 пациентов с вульгарными акне в возрасте от 18 до 30 лет обоего пола были включены в данное исследование вместе с 22 здоровыми участниками соответствующего возраста и пола, входившими в контрольную группу. Пациенты с акне были разделены на три группы в соответствии с Глобальной системой классификации акне: в 1-ю группу вошли 22 пациента с легкой формой акне, в 2-ю – 22 пациента с умеренной формой акне, в 3-ю – 22 пациента с тяжелой формой акне [28]. У пациентов, получавших тройную эрадикационную терапию (омепразол 20 мг/сут, кларитромицин 500 мг/сут и метронидазол 500 мг/сут в течение 14 дней), наблюдалось значительное улучшение состояния при акне во всех группах. Эрадикация *H. pylori* с помощью тройной терапии устраняет множество патогенных факторов, способствующих ассоциации между обоими заболеваниями, но все же тройная терапия включает антибиотики, эффективные против акне. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования на большом количестве пациентов, чтобы подтвердить связь между обоими заболеваниями и выявить точные механизмы влияния *H. pylori* на акне [29].

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

Хроническая крапивница – это аллергическое заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся длительным (более 6 нед.) рецидивирующим течением с образованием эфимерных высыпаний – волдырей и/или ангиоотека, сопровождающихся зудом и жжением [30]. В среднем в популяции хроническая крапивница регистрируется приблизительно у 1% лиц. Причем женщины болеют почти в 2 раза чаще, чем мужчины, а дебют заболевания наиболее часто приходится на 3–5-е десятилетия жизни [31].

В метаанализ от 2021 г. Yu-Li Cui было включено в общей сложности 6 исследований, включающих 1 320 пациентов. Статьи содержали данные о частоте инфицирования *H. pylori* при хронической крапивнице. Анализ корреляции между инфекцией *H. pylori* и хронической крапивницей выявил достоверные различия между основной и контрольной группами (ОШ = 3,00; 95% ДИ: 1,98–4,55; $p < 0,00001$) [32].

В исследовании от 2018 г. R. Pawłowicz о влиянии эрадикации *Helicobacter pylori* на выздоровление при хронической идиопатической крапивнице приняли участие 64 пациента с данным заболеванием, получавшие фексофенадин в качестве основного лечения, разделенные на 3 группы: пациенты с *H. pylori*, получавшие эрадикацию; пациенты с *H. pylori*, получавшие плацебо, и пациенты без инфекции. По результатам у пациентов с хронической идиопатической крапивницей *H. pylori* встречался не чаще, чем в здоровой группе. Статистически значимое клиническое улучшение симптомов хронической идиопатической крапивницы наблюдалось на 6-й нед. после эрадикации по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p = 0,02$), и пациентами, которые не были инфицированы ($p = 0,02$). Дальнейшее наблюдение в группе пациентов, проходивших эрадикационную терапию, выявило феномен рикошета – ухудшение клинического состояния ($p = 0,001$), которое через 4 мес. не отличалось от неинфицированных пациентов или пациентов, получавших плацебо [33].

В исследовании M. Elhendawy с участием 72 пациентов с хронической идиопатической крапивницей и положительным тестом на *H. pylori* одной группе пациентов назначалась эрадикация (первая группа), а другой – плацебо (вторая группа). У всех пациентов первой группы, за исключением двух, наблюдалось значительное уменьшение зуда при крапивнице и частоты появления красных волдырей после 2 нед. терапии по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Частота ответа на лечение составила 85,7% [34].

ЭРАДИКАЦИЯ *H. PYLORI*

С современных позиций всем инфицированным *H. pylori* пациентам необходимо назначать эрадикационную терапию. Вышеприведенные данные показывают, что данный микроорганизм нередко выявляется чаще у лиц с дерматологическими заболеваниями в сравнении с группой контроля (*табл. 2*).

Вместе с тем сегодняшний этап изучения инфекции *H. pylori* связан с негативным трендом снижения эффективности классических схем эрадикационной терапии (ЭТ), что коррелирует с ростом количества резистентных к антибиотикам штаммов бактерии в популяции [35]. Основываясь на этих данных, современные рекомендации, включая консенсус Маастрихт VI (2022 г.), регламентируют дифференцированный подход к выбору схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к кларитромицину, и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ [35]. Ранние метаанализы, обобщившие результаты исследований до 2020 г., продемонстрировали, что резистентность *H. pylori* в российской популяции находится на уровне, не превышающем 15% [36, 37]. Вместе с тем пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 внесла значительные изменения в структуру применения антибактериальной терапии как во всем мире, так и в России [38–40]. В частности, в российской популяции период пандемии характеризовался значительным ростом потребления азитромицина и левофлоксацина [40]. Исходя из этих позиций, современные клинические рекомендации РГА и НСОИМ (2022 г.) предлагают всем пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения ЭТ в качестве терапии первой линии, обеспечивающей высокий процент эрадикации инфекции, назначить по выбору [41]:

- стандартную тройную терапию, усиленную висмута трикалия дицитратом;

● ***Таблица 2.*** Ассоциация инфекции *H. pylori* с заболеваниями дерматологического профиля по данным метаанализов
● ***Table 2.*** Association of *H. pylori* infection with dermatological diseases according to meta-analyses findings

Автор, год	Популяция	Количество обобщенных исследований, n	Ассоциация, ОШ (95% ДИ)
Y. Gao, 2024 [9]	Розацеа	23	1,51 (1,17–1,95)
M. Yu, 2019 [16]	Вульгарный псориаз	11	1,19 (1,15–2,52)
Д.Н. Андреев и соавт., 2021 [22]	Вульгарные акне	5	1,74 (1,08–2,82)
Y. Cui, 2021 [32]	Хроническая крапивница	6	3,00 (1,98–4,55)

● ***Таблица 3.*** Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori:* результаты метаанализов
● ***Table 3.*** Effectiveness of rebamipide incorporated in the *H. pylori* eradication therapy regimens: findings of meta-analyses

Автор, год	Популяция (-и)	Количество обобщенных исследований, n	Результат, ОШ (95% ДИ)
T. Nishizawa et al. 2014 [44]	Япония, Южная Корея	6	1,737 (1,194–2,527)
Д.Н. Андреев и др., 2019 [45]	Япония, Южная Корея, Россия	11	1,753 (1,312–2,343)
Д.Н. Андреев и др., 2022 [46]	Россия	6	2,162 (1,268–3,685)

■ классическую четырехкомпонентную терапию с висмутом трикалия дицитратом;
■ квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию.

Вышеперечисленные схемы ЭТ должны назначаться на 14 дней. В качестве оптимизации эффективности и безопасности допускается дополнительное назначение ребамипида и пробиотических препаратов с доказанной эффективностью [41]. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах было показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию NF-κB и продукцию IL-8, индуцированную *H. pylori* [42, 43]. В двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,737, 95% ДИ: 1,194–2,527; ОШ 1,753, 95% ДИ: 1,312–2,343) [44, 45]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,162, 95% ДИ: 1,268–3,685) (*табл. 3*) [46]. Дополнительным преимуществом ребамипида, актуализирующим его применение у *H. pylori*-инфицированных пациентов с кожными заболеваниями, является эффективность препарата в рамках редукции СПЭП, который может рассматриваться как потенциальный патогенетический механизм вышеизложенной ассоциации [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сказать, что инфекция *H. pylori* нередко на эпидемиологическом уровне ассоциирована с такими кожными заболеваниями, как розацеа, хроническая крапивница, вульгарные акне, вульгарный псориаз, а эрадикационная терапия в ряде исследований приводила к регрессу тяжести течения перечисленных заболеваний. Вместе с тем истинное клиническое значение данных ассоциаций остается неопределенным и требует дальнейших исследований.

Поступила / Received 15.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.05.2024
Принята в печать / Accepted 06.05.2024

Список литературы / References

1. Теблоев КИ, Макоева ЛД, Фомина КА. *Внутренние болезни (в таблицах и рисунках):* в 6 т. М.: МГМСУ; 2019. Т. 5, 311 с.
2. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553–564. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5.
3. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, Bakulina N, Voynovan I, Skibo I et al. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017-2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. https://doi.org/10.1111/hel.12924.
4. Kutlubay Z, Zara T, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y, Yilmaz E, Eren B. Helicobacter pylori infection and skin disorders. *Hong Kong Med J*. 2014;20(4):317–324. https://doi.org/10.12809/hkmj134174.
5. 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.
6. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282–289. https://doi.org/10.1111/bjd.16481.
7. Gravina A, Federico A, Ruocco E, Lo Schiavo A, Masarone M, Tuccillo C et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(1):17–24. https://doi.org/10.1177/2050640614559262.
8. Aghaei M, Aghaei S, Behshadnia F, Ghomashlooyan M, Khaghani A, Baradaran EH et al. Association between the Treatment of Rosacea and Eradication of *Helicobacter Pylori* Infection. *Adv Biomed Res*. 2023;12:173. https://doi.org/10.4103/abr.abr_236_22.
9. Gao Y, Yang XJ, Zhu Y, Yang M, Gu F. Association between rosacea and helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(4):e0301703. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301703.
10. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205–212. https://doi.org/10.1111/jdv.13854.
11. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(28):4076–4093. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4076.
12. Hagymási K, Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6386–6399. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6386.
13. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Инфекция Helicobacter pylori и экстрагастродуоденальные заболевания. *Терапевтический архив*. 2015;(8):103–110. https://doi.org/10.17116/terarkh2015878103-110.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YA. Helicobacter pylori infection and extra-

gastroduodenal diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(8):103–110. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh2015878103-110.
14. Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, Romero-Gallo J, Lapierre LA, Israel DA et al. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology*. 2009;136(1):236–246. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.011.
15. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y et al. Helicobacter pylori CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature*. 2007;447(7142):330–333. https://doi.org/10.1038/nature05765.
16. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. *Helicobacter pylori* Infection and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):645. https://doi.org/10.3390/medicina55100645.
17. Ahmed AS, Al-Najjar AH, Alshalahi H, Altowayan WM, Elgharabawy RM. Clinical Significance of Helicobacter pylori Infection on Psoriasis Severity. *J Interferon Cytokine Res*. 2021;41(2):44-51. https://doi.org/10.1089/jir.2020.0144.
18. Cinar SL Demet K, Gunes G, Murat B, Nuran A. The effect of Helicobacter pylori eradication on psoriasis course. *Global Dermatology*. 2017;4(3):3–44. https://doi.org/10.15761/GOD.1000218.
19. Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):117–120. https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1579.
20. Campanati A, Ganzetti G, Martina E, Giannoni M, Gesuita R, Bendia E et al. Helicobacter pylori infection in psoriasis: results of a clinical study and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2015;54(5):e109–e114. https://doi.org/10.1111/ijd.12798.
21. Самцов АВ, Аравийская ЕР. *Акне: клинические рекомендации*. 2015. Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/акне-рекомендации-рф/15217.
22. Андреев ДН, Маев ИВ, Умярова РМ. Ассоциация инфекции Helicobacter pylori и акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(4):33–38. https://doi.org/10.17116/klinderma20212004133.
Andreev DN, Maev IV, Umyarova RM. Association of Helicobacter pylori infection and acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(4):33–38. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/klinderma20212004133.
23. Khodaeiani E, Halimi M, Hagigi A. Severe acne vulgaris is associated with helicobacter pylori infection: first report in the literature. *Med Sci J*. 2014;14(2):92–96. https://doi.org/10.3923/jms.2014.92.96.
24. Saleh R, Sedky Mahmoud A, Moustafa DA, Abu El-Hamd M. High levels of Helicobacter pylori antigens and antibodies in patients with severe acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(12):3291–3295. https://doi.org/10.1111/jocd.13409.
25. Ютяева ЕВ, Перетолчина ТФ, Глазкова ЛК. Роль заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта в патогенезе акне. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2012;(1):23–29. Режим доступа: https://elibrary.ru/rvpkjr.
Yutyaeva EV, Peretolchina TF, Glazkova LK. Role of upper section of the gastrointestinal tract disturbances in the pathogenesis of acne. *Modern Problems of Dermatovenerology, Immunology and Medical Cosmetology.* 2012;(1):23–29. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/rvpkjr.
26. Волошина НА, Денисенко ОИ, Васюк ВЛ. Особенности клиники и течения вульгарных угрей на фоне сопутствующей хеликобактерной инфекции гастродуоденальной локализации. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2013;(3):016–021.
Voloshina NA, Denisenko OI, Vasyuk VL. Features of the clinic and the course of acne vulgaris against the background of concomitant Helicobacter pylori infection of gastroduodenal localization. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2013;(3):016–021. (In Russ.)
27. Новоселов АВ, Новоселов ВС, Соснова ЕА, Каптильный ВА. Акне как междисциплинарная проблема. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(1):29–35. https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-29-35.
Novoselov AV, Novoselov VS, Sosnova EA, Kaptilny VA. Acne as an interdisciplinary problem. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(1):29–35. (In Russ.) https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-29-35.
28. Khashaba SA, Diab NA, Abdallah EA, Said NM. Prevalence of Helicobacter pylori and impact of its eradication in acne vulgaris: a prospective cohort study. *J Egypt Womens Dermatol Soc*. 2020;17:45–49. https://doi.org/10.4103/jewd.jewd_50_19.
29. Schulz C, Kupčinskas J. Review – Helicobacter pylori and non-malignant upper gastro-intestinal diseases. *Helicobacter*. 2020;25(Suppl. 1):e12738. https://doi.org/10.1111/hel.12738.
30. Иванов ОЛ (ред.). *Кожные и венерические болезни*. М.: Шико; 2006. Режим доступа: https://derma.ucoz.com/_ld/0/1_IVANOV_Kozhnye_.pdf.
31. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869–873. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x.
32. Cui YL, Zhou BY, Gao GC. A systematic review and meta-analysis of the correlation between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10584–10590. https://doi.org/10.21037/apm-21-2324.
33. Pawłowicz R, Wytrychowski K, Panaszek B. Eradication of Helicobacter pylori, as add-on therapy, has a significant, but temporary influence on recovery in chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, double blind trial in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(2):151–155. https://doi.org/10.5114/ada.2018.75236.
34. Elhendawy M, Hagras MM, Soliman SS, Shaker ESE. Positive Effect of Helicobacter pylori Treatment on Outcome of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):405–411. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa134.
35. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022:gutjnl-2022-327745. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745.
36. Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24–30. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917.
Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. Helicobacter pyloriresistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studiesover the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(11):24–30. (In Russ.) Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/56917.
37. Маев ИВ, Андреев ДН, Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Кудрявцева ЛВ, Вьючнова ЕС и др. Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16–22. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22.
Mayev IV, Andreyev DN, Bordin DS, Kucheryavy YuA, Kudryavtseva LV, Vyuchnova YeS et al. Helicobacter pylori Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22.
38. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, Navarrete-Rouco ME, Masclans JR, Espona M et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(2):132. https://doi.org/10.3390/antibiotics10020132.
39. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021;104:250–254. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087.
40. Захаренков ИА, Рачина СА, Козлов ВС, Белькова ЮА. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220–225. https://doi.org/10.36488/cmac.2022.3.220-225.
Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YA. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Klinicheskaia Mikrobiologiia i Antimikrobnaia Khimioterapiia*. 2022;24(3):220–225. (In Russ.) https://doi.org/10.36488/cmac.2022.3.220-225.
41. Ивашкин ВТ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Козлов РС, Шептулин АА и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению H. pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.
Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, Drapkina OM, Kozlov RS, Sheptulin AA et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.
42. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, Isogai H, Isogai E, Aihara M et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. https://doi.org/10.1128/AAC.42.8.1895.
43. Lee KH, Kim JY, Kim WK, Shin DH, Choi KU, Kim DW et al. Protective effect of rebamipide against Helicobacter pylori-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441–448. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1299-x.
44. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20–24. https://doi.org/10.1111/jgh.12769.
45. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. https://doi.org/10.3390/jcm8091498.
46. Андреев ДН, Маев ИВ, Бордин ДС, Лямина СВ, Дичева ДТ, Фоменко АК, Багдасарян АС. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863.
Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Lyamina SV, Dicheva DT, Fomenko AK, Bagdasarian AS. Effectiveness of Rebamipide as a part of the Helicobacter pylori eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863.
47. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. https://doi.org/10.1586/egh.10.25.
48. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455.
Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.Н. Андреев**
Концепция и дизайн исследования – **Д.Н. Андреев**
Написание текста – **Д.А. Дудукчян, Д.К. Саркисян, Д.Н. Андреев**
Сбор и обработка материала – **Д.А. Дудукчян, Д.К. Саркисян**
Обзор литературы – **Д.А. Дудукчян, Д.К. Саркисян, Д.Н. Андреев**
Анализ материала – **Д.А. Дудукчян, Д.К. Саркисян, Д.Н. Андреев**
Редактирование – **Д.Н. Андреев**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.Н. Андреев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry N. Andreev**
Study concept and design – **Dmitry N. Andreev**
Text development – **Diana A. Dudukchyan, Diana K. Sarkisyan, Dmitry N. Andreev**
Collection and processing of material – **Diana A. Dudukchyan, Diana K. Sarkisyan**
Literature review – **Diana A. Dudukchyan, Diana K. Sarkisyan, Dmitry N. Andreev**
Material analysis – **Diana A. Dudukchyan, Diana K. Sarkisyan, Dmitry N. Andreev**
Editing – **Dmitry N. Andreev**
Approval of the final version of the article – **Dmitry N. Andreev**

Информация об авторах:

Дудукчян Диана Арутюновна, врач-ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; dian4o@list.ru
Саркисян Диана Кареновна, врач-ординатор, кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; SDi260499@mail.ru
Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; dna-mit8@mail.ru

Information about the authors:

Diana A. Dudukchyan, Resident Doctor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dian4o@list.ru
Diana K. Sarkisyan, Resident Doctor, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; SDi260499@mail.ru
Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dna-mit8@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-009

Оригинальная статья / Original article

Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Т.С. Кролевец[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-7452-7230, mts-8-90@mail.ru
М.А. Ливзан[1], https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
М.И. Сыровенко[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6300-367X, mariapli@yandex.ru
[1] Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12
[2] Клинический кардиологический диспансер; 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 41

Резюме
Введение. В настоящее время признана многофакторная модель патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Представляется интересным изучение вклада изменения состава микробиоты кишечника и ее метаболитов в развитии заболевания.
Цель. Оценить вклад исследования качественного состава кишечной микробиоты в отношении риска прогрессирования НАЖБП для снижения потерь здоровьесберегающего потенциала населения.
Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное исследование 83 пациентов зрелого возраста (56,6 года (46–63)), страдающих НАЖБП. Исследовали уровень инсулина, лептина, его рецептора, адипонектина в сыворотке крови, зонулина в кале, определяли КЦЖК в кале. Анализ проводили в зависимости от фенотипов НАЖБП: степени стеатоза (1-я – 40 пациентов, 2-я – 18 и 3-я – 25), наличия НАСГ (n = 43), наличия фиброза (n = 35). Оценка степени стеатоза и фиброза проводилась с помощью эластометрии.
Результаты. У пациентов с НАЖБП снижено абсолютное количество всех КЦЖК в кале. Анаэробный индекс отклонен в сторону резко отрицательных значений (-0,711 (-0,576-(-0,830)). Высокое относительное содержание пропионовой кислоты характерно для НАЖБП с фиброзом ($p \leqslant 0,05$). Анаэробный индекс, относительное содержание изоС4 + изоС5 + изоС6 и масляной кислоты имело положительную связь с St-index ($r_s = 0,254$, $r_s = 0,269$, $r_s = 0,240$, $p \leqslant 0,05$). Увеличение относительного количества пропионовой кислоты связано с уменьшением FLI ($r_s = -0,229$, $p \leqslant 0,05$). Обнаружена положительная связь инсулина с абсолютным количеством масляной кислоты ($r_s = 0,228$, $p \leqslant 0,05$). Имелась обратная связь абсолютного и относительного количества изоС4 + изоС5 + изоС6 и Изо Cn/Cn с зонулином в кале ($r_s = -0,231$, $p \leqslant 0,05$, $r_s = -0,380$, $p \leqslant 0,05$ и $r_s = -0,332$, $p \leqslant 0,05$).
Заключение. Для пациентов с НАЖБП характерно преобладание анаэробной флоры. Изменения содержания КЦЖК в кале может влиять на прогрессирование НАЖБП. Влияние КЦЖК на развитие и прогрессирование НАЖБП может быть опосредовано развитием инсулино- и лептинорезистентности, а также нарушением целостности кишечного барьера.

Ключевые слова: фиброз печени, стеатогепатит, кишечный барьер, лептинорезистентность, гиперинсулинемия

Благодарности. Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-75-00014 (соглашение №22-75-00014 от 27 июля 2022 года), https://rscf.ru/project/22-75-00014.

Для цитирования: Кролевец ТС, Ливзан МА, Сыровенко МИ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2024;18(8):50–58. https://doi.org/10.21518/ms2024-009.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of short-chain fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease

Tatyana S. Krolevets[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-7452-7230, mts-8-90@mail.ru
Maria A. Livzan[1], https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Maria I. Syrovenko[1,2], https://orcid.org/0000-0001-6300-367X, mariapli@yandex.ru
[1] Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia
[2] Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia

Abstract
Introduction. Nowadays, a multifactorial model of the pathogenesis of NAFLD is recognized. It is interesting to study the contribution of changes in the composition of the intestinal microbiota and its metabolites in the development of the disease.
Aim. To evaluate the contribution of research into the qualitative composition of the intestinal microbiota in relation to the risk of progression of NAFLD to reduce the loss of health-saving potential of the population.
Materials and methods. An open comparative study of 83 mature-aged patients (56.6 years (46–63)) suffering from NAFLD was conducted. The levels of insulin, leptin, its receptor, adiponectin in blood serum, zonulin in feces were studied, and SCFA in feces

© Кролевец ТС, Ливзан МА, Сыровенко МИ, 2024

was determined. The analysis was carried out depending on the phenotypes of NAFLD: the degree of steatosis (1 – 40 patients, degree 2 – 18 and degree 3 – 25), the presence of NASH (43 patients), the presence of fibrosis (fibrosis was found in 35 patients). The degree of steatosis and fibrosis was assessed using elastometry. The results of the study were analyzed using the Microsoft Excel, STATISTICA 12.0 software package.

Results. In patients with NAFLD, the absolute number of all SCFA in the feces was reduced. The anaerobic index was deviated towards sharply negative values (-0,711 (-0,576-(-0,830)). A high level of propionic acid was noted among the patients with fibrosis ($p < 0.05$). Anaerobic index, relative content of isoC4 + isoC5 + isoC6, relative content of butyric acid had a positive relationship with the St-index ($r_s = 0.254$, $r_s = 0.269$, $r_s = 0.240$, $p \leqslant 0.05$). An increase in the relative amount of propionic acid was statistically significantly associated with a decrease of FLI ($r_s = -0.229$, $p \leqslant 0.05$). A positive correlation was found between the level of insulin and the absolute amount of butyric acid C4 ($r_s = 0.228$, $p \leqslant 0.05$). There was an inverse relationship of the absolute and relative amounts of isoC4+ isoC5 + isoC6 and Iso Cn/Cn with zonulin in the feces ($r_s = -0.231$, $p \leqslant 0.05$, $r_s = -0.380$, $p \leqslant 0.05$ and $r_s = -0.332$, $p \leqslant 0.05$, respectively).

Conclusion. There is the anaerobic flora among the patients with NAFLD. Modification of the content of SCFA in feces may affect to the progression of NAFLD. The effect of SCFA on the development and progression of NAFLD may be mediated by the development of insulin and leptin resistance, as well as an integrity violation of the intestinal barrier.

Keywords: liver fibrosis, steatohepatitis, intestinal barrier, leptin resistance, hyperinsulinemia

Acknowledgment. The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22-75-00014 (agreement No. 22-75-00014 dated July 27, 2022), https://rscf.ru/project/22-75-00014.

For citation: Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. The role of short-chain fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):50–58. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-009.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) по праву можно назвать единственным хроническим заболеванием печени с постоянно растущей распространенностью. Мировые эпидемиологические исследования по результатам оценки 245 исследований с участием 5 399 254 человек оценили совокупную глобальную распространенность НАЖБП в 29,8% [1]. В среднем распространенность НАЖБП в России по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) составляет 31,8% по индексу FLI среди населения трудоспособного возраста [2]. Ранее проведенное исследование DIREG2 в 2015 г. показало, что распространенность НАЖБП среди российских пациентов составила 37,3%, что на 10% больше, чем 7 лет до этого (DIREG1) [3]. Ожидается, что данные показатели будут увеличиваться, т. к. все больше становится заболевших ожирением и сахарным диабетом как среди взрослого, так и среди детского населения, а эти заболевания на сегодняшний день признаны метаболическими факторами, увеличивающими заболеваемость НАЖБП более чем в два раза [4].

Известно, что НАЖБП начинается как относительно доброкачественный печеночный стеатоз, который может эволюционировать в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с формированием фиброза с большим риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Мировые данные демонстрируют возможность развития цирроза и ГЦК со стадии стеатоза у четверти больных [5, 6]. Ввиду таких неутешительных наблюдений внимание ученых всего мира приковано к патогенетическим факторам прогрессирования НАЖБП и фиброза печени при НАЖБП как прогностически неблагоприятного фактора [6].

Патогенез НАЖБП представляет собой сложный процесс, в который вовлечены многочисленные факторы: генетические, метаболические и диетические, которые могут быть объединены в модель множественных параллельных ударов в отличие от ранее принятой модели «двух ударов» [7]. Недавние исследования подчеркнули роль дисбактериоза кишечника, что может повлиять на проницаемость кишечника и увеличение поглощения свободных жирных кислот, миграции бактерий и параллельное высвобождение токсичных бактериальных продуктов, липополисахаридов (LPS) и провоспалительных цитокинов, которые инициируют и поддерживают воспаление в печеночной ткани [8]. Качественные и количественные изменения микробиоты кишечника могут лежать в основе формирования и прогрессирования НАЖБП по данным исследований [9]. Кроме того, различные метаболиты могут быть вовлечены в патогенез НАЖБП, такие как коротцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), липополисахариды, желчные кислоты, холин и триметиламин-N-оксид, а также аммиак [10]. Однако до сих пор нет единого мнения о возможных взаимосвязях изменения микробиоты при НАЖБП, особенно в комплексной модели ассоциации данных изменений с метаболическими нарушениями и оценки повышенной проницаемости кишечника.

Цель – оценить вклад исследования качественного состава кишечной микробиоты в отношении риска прогрессирования НАЖБП для снижения потерь здоровьесберегающего потенциала населения.

Задачи исследования:

- провести оценку фенотипов течения НАЖБП в исследовательской группе;
- оценить качественный состав кишечной микробиоты среди пациентов с НАЖБП и различными фенотипами течения заболевания (стеатоз, стеатогепатит, фиброз различных стадий);

■ оценить и проанализировать взаимосвязь изменений микробиоты с метаболическими изменениями через оценку адипоцитокинов (лептин, рецептор к лептину) и целостностью кишечного барьера через оценку зонулина в кале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели и поставленных задач мы провели открытое сравнительное исследование пациентов с установленным диагнозом НАЖБП в возрасте старше 18 лет согласно современным представлениям и критериям [11].

Исследовательская группа состояла из 83 пациентов, страдающих НАЖБП, преимущественно женского пола (26 мужчин (31,3%) и 57 женщин (68,7%)), зрелого возраста (56,6 года (46–63)). Набор пациентов осуществлялся на базе поликлиники БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер» города Омска в рамках специализированного гастроэнтерологического приема, а также на базе АЦЛД ОмГМУ.

Этап обследования пациентов включал сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, а также лабораторно-инструментальное, стандартное в рутинной гастроэнтерологической практике. Дополнительно определялись сывороточные уровни инсулина, лептина, растворимого рецептора к лептину, зонулина в кале методом иммуноферментного анализа в условиях ЦНИЛ ОмГМУ. Для оценки инсулинорезистентности был использован расчетный показатель HOMA-IR, для оценки наличия и степени лептинорезистентности – индекс свободного лептина (FLI) [12].

Оценка качественного состава микробиоты кишечника среди пациентов с НАЖБП проводилась путем определения КЦЖК в кале (КЦЖК, кал) (Fecal short-chain fatty acids; fecal SCFA). Исследование проведено методом газожидкостной хроматографии (согласно медицинской технологии «Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (фракции С2–С6 с изомерами) в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии» (№ рег. удостоверения ФС-2006/030-у от 17.03.2006 г. Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ). Состав параметров теста включал количественную оценку монокарбоновых кислот (С2 (уксусная), абсолютное и относительное содержание, С3 (пропионовая), абсолютное и относительное содержание, С4 (масляная), абсолютное и относительное содержание, ИзоСn ∑ (изоС4 + изоС5 + изоС6), абсолютное и относительное содержание), а также расчетные показатели (ИзоСn/Сn, ИзоС5/С5, общее содержание ∑ (С2 +…С6) и анаэробный индекс (С2–С4)).

Всем пациентам выполнены ультразвуковое абдоминальное исследование и транзиентная эластометрия печени с функцией CAP. Также были применены непатентованные расчетные индексы для определения стеатоза и его риска (Fatty Liver Index (FLI) и St-index), а также расчетный показатель степени фиброза FIB-4. Полученные данные анализировались в группах пациентов с НАЖБП в зависимости от фенотипа заболевания.

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились при помощи программ пакета Microsoft 2010, а также Statistica 12.0. При нормальном распределении значений в группах полученные результаты представлялись в виде среднего с указанием стандартного отклонения, при ненормальном распределении – медианы с указанием 25 и 75 процентилей. Реализованы методы статистики: 2 несвязанные группы рассматривались при помощи критерия Манна – Уитни (Mann–Withney U-test), а также теста Колмогорова – Смирнова (Kolmogorov – Smirnov Test), при большем количестве при помощи Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis H-test) и медианного теста. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (r_s). Нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leqslant 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При выполнении эластометрии благодаря функции контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала (CAP) всем пациентам была оценена степень стеатоза, отражающая процент печени, затронутой жировым перерождением, выраженное в процентном отношении к здоровой ткани. Так, 1-й степени стеатоза соответствуют значения CAP до 260 дБ/м, что будет означать, что в данном случае от 11 до 33% печени затронуто стеатозом и далее по возрастающей [13]. Наши пациенты с НАЖБП почти в половине случаев демонстрировали начальную степень стеатоза и распределились по степени стеатоза следующим образом: 1-я степень стеатоза – 40 пациентов (48,2%), 2-я степень – 18 (21,7%) и 3-я степень – 25 (30,1%). При этом значения St-index находились в диапазоне 1,707 (1,504–1,914) с минимальным от 0,462 до максимального 3,25, что соответствовало высокому риску наличия стеатоза в группе пациентов с НАЖБП. При этом расчетный показатель степени стеатоза FLI достигал 30 баллов максимально с медианой в 0,9 (0,4–2,4) балла.

В исследовательской группе по данным эластометрии фиброз отсутствовал у 48 пациентов (57,8%), фиброз 1-й стадии диагностирован у 27 пациентов (32,5%), 2-й стадии – у 5 пациентов (6%), 3-й стадии – у 3 пациентов (3,6%). Медиана расчетного показателя фиброза FIB-4 соответствовала 0,8 (0,6–1,1), что указывало в целом на отсутствие значимого фиброза печени в группе больных НАЖБП.

Также проводилась оценка наличия НАСГ по результатам биохимического анализа диагностированных синдромов цитолиза и холестаза. Пациенты распределились почти равномерно: количество пациентов с НАСГ было 43 (51,7%) и без НАСГ – 40 (48,2%) соответственно. При этом в группе с диагностированным стеатогепатитом отдельно преимущественные его проявления в виде синдрома цитолиза отмечались у 14 пациентов (17%), в виде холестаза – у 19 (22,8%) и сочетанные изменения – у 10 (12%).

Оценка нами фенотипов течения заболевания легла в основу деления в дальнейшем исследовательской группы для их последующего сравнения. Ввиду малого количества пациентов в группах с прогрессирующим

фиброзом 2 и 3, при расчетах мы объединили группы с диагностированными стадиями фиброза 1–3 в одну группу сравнения (n = 35).

Результаты оценки КЦЖК в кале среди пациентов с НАЖБП представлены в *табл. 1*.

Обращает на себя внимание более чем в 2 раза сниженное количество всех КЦЖК в кале у пациентов с НАЖБП (суммарное содержание уксусной, пропионовой, масляной и жирных кислот с разветвленной цепью). При анализе абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот обращает на себя внимание их снижение, однако при оценке относительного содержания количество пропионовой и масляной кислот преобладает над уксусной, что говорит о преобладании анаэробной флоры у пациентов исследовательской группы (бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий и т. д.). Выходящие за пределы референсных значения анаэробного индекса подтверждают последнее утверждение [14]. Суммарное содержание жирных кислот с разветвленной цепью (в т. ч. изомасляная, изовалериановая, изокапроновая) также снижено в абсолютном количестве при их нормальном относительном содержании. Расчетные показатели соотношения жирных кислот с разветвленной цепью к неразветвленным, а также соотношения изокапроновой кислоты к капроновой также демонстрируют значения ниже нормальных.

При сравнении КЦЖК в кале, а также метаболических изменений в группах с разной степенью стеатоза статистически значимых различий по первому параметру обнаружено не было. Имелась тенденция к нормальным значениям расчетного индекса ИзоCn/Cn в группе пациентов с НАЖБП и 2-й степенью стеатоза (0,44 (0,36– 0,57) ед.) в сравнении с более низкими значениями в группе с 1-й и 3-й степенью стеатоза (0,29 (0,22– 0,49) и 0,29 (0,19–0,43) ед. соответственно), что не достигло статистической значимости (H = 4,970, p ⩽ 0,08). Однако с увеличением степени жира в печени статистически значимо выше регистрировались значения объема талии (ОТ), уровня глюкозы и индекса инсулинорезистентности (H = 7,611, p ⩽ 0,05, H = 5,874, p ⩽ 0,05 и H = 5,906, p ⩽ 0,05 соответственно): для пациентов с 1-й степенью стеатоза – ОТ = 100 (95–110) см, глюкоза = 5,4 (4,9–6,3) ммоль/л, HOMA-IR = 1,3 (0,6–2,2); для пациентов со 2-й степенью стеатоза – ОТ = 100 (100–102) см, глюкоза = 5,8 (5,3–6,3) ммоль/л, HOMA-IR = 1,3 (0,8– 3,8); и также для пациентов с 3-й степенью стеатоза – ОТ = 110 (100–117) см, глюкоза = 6,3 (5,2–7,1) ммоль/л, HOMA-IR = 2,9 (1,03–6,4).

При сравнении содержания КЦЖК в кале среди пациентов с НАСГ и без такого различия указывали на более низкое относительное содержание уксусной кислоты в группе стеатогепатита (относительное содержание С2 составило 0,573 (0,539–0,617) ед. для НАСГ и 0,588 (0,559–0,653) ед. в группе сравнения), однако статистически значимой разницы достигнуть не удалось (Z = -1,727, p ⩽ 0,08). Подобные результаты были обнаружены и для анаэробного индекса. Данный показатель отклонялся в сторону более резко отрицательных значений по сравнению с нормой у пациентов с НАСГ (-0,746 (-0,621-(-0,872)) в сравнении с пациентами с нормальными результатами биохимического анализа (-0,702 (-0,532-(-0,798)), что также было не значимо (Z = 1,786, p ⩽ 0,07).

Таблица 1. Оценка абсолютного и относительного содержания КЦЖК в кале и их соотношения у пациентов с НАЖБП
Table 1. Assessment of the absolute and relative quantity of SCFA in feces and their ratio in patients with NAFLD

Показатель	P50	P25	P75
С2 уксусная кислота, абсолютное	2,525	1,478	3,598
С2 уксусная кислота, относительное	0,585	0,547	0,635
С3 пропионовая кислота, абсолютное	0,834	0,574	1,367
С3 пропионовая кислота, относительное	0,230	0,173	0,268
С4 масляная кислота, абсолютное	0,689	0,412	1,118
С4 масляная кислота, относительное	0,179	0,155	0,213
Суммарное содержание ИзоCn изоС4 + изоС5 + изоС6, абсолютное	0,279	0,186	0,357
Суммарное содержание ИзоCn изоС4 + изоС5 + изоС6, относительное	0,067	0,040	0,090
ИзоCn/Cn	0,334	0,220	0,469
ИзоС5/С5	1,306	0,994	1,724
Суммарное содержание С2 + С3 + С4 + С5 + С6 + изоС4 + изоС5 + изоС6	4,527	2,909	6,600
Анаэробный индекс (С2–С4)	-0,711	-0,576	-0,830

Были обнаружены статистически значимые отрицательные взаимосвязи относительного суммарного количества жирных кислот с разветвленной цепью (ИзоCn изоС4 + изоС5 + изоС6) и их отношения к кислотам с неразветвленной цепи (Изо Cn/Cn), а также соотношения изокапроновой кислоты к капроновой с наличием НАСГ (r_s = -0,268, p ⩽ 0,05, r_s = -0,220, p ⩽0,05 и r_s = -0,234, p ⩽ 0,05 соответственно), что позволяет судить об участии данных кислот в развитии воспаления при НАЖБП.

Вместе с тем при данном сравнении по группам обращают на себя изменения уровня адипокинов, что представлено в *табл. 2*.

Несмотря на тот факт, что для всех пациентов исследовательской группы была характерна гиперлептинемия, независимо от пола, и тенденция к формированию лептинорезистентности, пациенты без НАСГ отмечались более высокими значениями уровня лептина, растворимого рецептора к нему и индекса лептинорезистентности.

При сравнении групп пациентов с НАЖБП в зависимости от наличия или отсутствия фиброза печени отмечалось статистически значимое более высокое относительное содержание пропионовой кислоты по результатам оценки КЦЖК у пациентов с фиброзом различных стадий (0,230 (0,190–0,251) для пациентов без фиброза и 0,253 (0,168–0,306) для пациентов с фиброзом, p ⩽ 0,05), что наглядно представлено на *рисунке*.

Учитывая патофизиологическую роль КЦЖК (ацетата, пропионата, бутирата) в изменении метаболизма, нарушении целостности кишечного барьера у пациентов,

● ***Таблица 2.*** Содержание адипоцитокинов среди пациентов с НАЖБП и НАСГ
● ***Table 2.*** The quantity of adipocytokines among patients with NAFLD and NASH

Показатель	Все пациенты с НАЖБП (n = 83)			Группа НАСГ (n = 43)			Группа без НАСГ (n = 40)		
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75
HOMA-IR	1,49	0,8	3,0	1,52	0,97	3,70	1,48	0,73	2,73
Инсулин, мкМЕ/мл	6,57	3,3700	10,16	7,17	3,96	11,67	5,7400	3,2500	10,01
*Лептин, нг/мл**	44,92	17,26	76,39	*34,76**	*10,73*	*56,14*	*59,49**	*29,36*	*80,91*
*Рецептор к лептину, нг/мл**	38,99	22,99	58,61	*33,28**	*19,13*	*53,04*	*45,43**	*33,08*	*63,29*
*FLI**	98,8	55,37	134,79	*90,49**	*46,92*	*118,14*	*123,57**	*70,59*	*143,32*

Примечание. HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности, FLI – индекс свободного лептина (отношение лептина к рецепторам, умноженное на 100), * различия статистически значимы (p < 0,05).

страдающих НАЖБП, мы провели оценку корреляционных взаимосвязей между показателями качественного состава микробиоты и уровнем инсулина, лептина, рецептора к лептину в сыворотке крови и зонулина в кале. Анаэробный индекс, относительное суммарное содержание жирных кислот с разветвленной цепью (ИзоCn изоС4 + изоС5 + изоС6), а также относительное содержание масляной кислоты С4 имело положительную связь с индексом St-index (r_s = 0,254, r_s = 0,269, r_s = 0,240, p ⩽ 0,05 соответственно), что говорит об увеличении риска формирования стеатоза с увеличением содержания данных кислоты и анаэробной флоры. Мы также получили обратную взаимосвязь относительного содержания уксусной кислоты С2 с расчетным показателем риска стеатоза (r_s = -0,254, p ⩽ 0,05).

Положительная корреляционная связь уровня инсулина была отмечена с абсолютным количеством масляной кислоты С4 (r_s = 0,228, p ⩽ 0,05) и обратная статистически значимая взаимосвязь с относительным суммарным содержанием кислот с разветвленной цепью (ИзоCn изоС4 + изоС5 + изоС6) и их соотношением к неразветвленной (Изо Cn/Cn), сила которых составила r_s = -0,234 и r_s = -0,255 соответственно. В то же время увеличение относительного количества пропионовой кислоты статистически значимо связано с уменьшением индекса лептинорезистентности (FLI) (r_s = -0,229, p ⩽ 0,05), что указывает на роль пропионата в формировании лептинорезистентности.

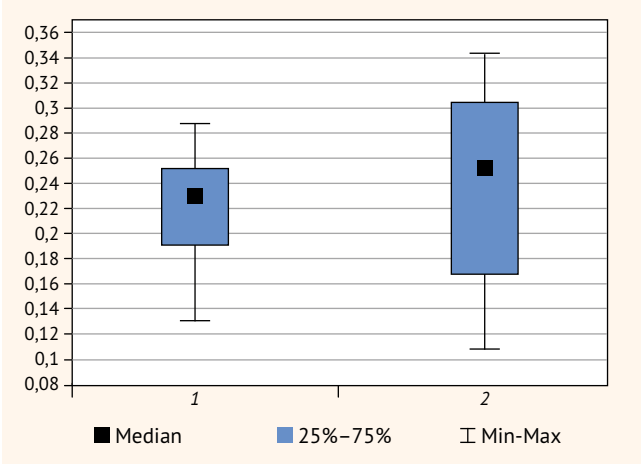
Интересными представляются результаты наличия отрицательной статистически значимой корреляционной связи абсолютного и относительного суммарного количества жирных кислот с разветвленной цепью ((ИзоCn изоС4 + изоС5 + изоС6) и их отношения к кислотам с неразветвленной цепи (Изо Cn/Cn) и уровня зонулина в кале (r_s = -0,231, p ⩽ 0,05, r_s = -0,380, p ⩽0,05 и r_s = -0,332, p ⩽ 0,05 соответственно), что может указывать на их роль в повреждении кишечного эпителиального барьера, что выражается в высоких значениях зонулина (493,7 (160,7–800) нг/мл) при снижении их количества.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что кишечная микробиота и ее метаболиты участвуют в метаболизме хозяина через рецепторы на поверхности клеток и сигнальные пути, но и организм в процессе метаболизма через желчные кислоты, антимикробные молекулы, состав пищи изменяет микробное разнообразие кишечника. В контексте развития НАЖБП данный феномен в литературе описан как «ось кишечник – печень» [15]. Доклинические и клинические исследования демонстрируют вариабельность результатов изменения количественного и качественного состава микробиоты при НАЖБП. Очевидно, что не только изменения многообразия микрофлоры, но больше влияние ее функции из-за метаболомных нарушений играет роль в патогенезе НАЖБП даже после коррекции нарушенного состава (дисбактериоза).

Имеются экспериментальные и клинические исследования, демонстрирующие, что бактериальные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, аминокислоты, холин и этанол), а также бактериальные компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, бактериальная ДНК) выступают важными факторами патогенеза НАЖБП независимо от ожирения. Перспективным является изучение метаболической активности кишечной микрофлоры в кале, т. к. данный метод отличается оптимальным соотношением высокой доступности и простоты выполнения. Оценка КЦЖК в кале обладает высокой чувствительностью и специфичностью, может быть рекомендована для анализа как аэробной, так и анаэробной

● ***Рисунок.*** Относительное содержание пропионовой кислоты у пациентов с НАЖБП и фиброзом различных стадий
● ***Figure.*** The relative quantity of propionic acid in patients with NAFLD and fibrosis of various stages



Примечание. Коды для фиброза: нет фиброза – 1, есть – 2.

флоры и не требует особых условий для сбора и хранения материала для проведения оптимального анализа [14].

По результатам нашего исследования мы обнаружили снижение абсолютного количества уксусной, масляной и пропионовой кислот в кале у пациентов с НАЖБП и изменение их соотношения в сторону преобладания в микробном пейзаже анаэробной флоры. Подобные изменения среди пациентов, страдающих НАЖБП, были обнаружены и отечественными учеными [16].

Данные находки также подтверждаются многочисленными исследованиями микробиоты с помощью метода секвенирования и бактериальных посевов о снижении *Bacteroidetes* при НАЖБП при увеличении *Firmicutes* и *Proteobacteria* [17]. Кроме того, установлены взаимосвязи тяжести НАЖБП и изменениями в микрофлоре кишечника. Например, количество *Eubacterium rectale* увеличивается при прогрессировании НАЖБП, но снижается при НАСГ с фиброзом. По сравнению со стеатозом микробиом кишечника, ассоциированный с НАСГ, характеризуется более высоким содержанием *Bacteroidetes*, чем при фиброзе, который характеризуется значительным увеличением количества *Ruminococcus* [18, 19]. J.B. Schwimmer et al. изучали кишечную микробиоту у детей с НАЖБП, сообщая, что при НАЖБП наблюдалось более низкое альфа-разнообразие кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми контрольными группами, в то время как при НАСГ было самое низкое альфа-разнообразие [20]. R. Loomba et al. сообщили, что у пациентов с НАЖБП и прогрессирующим фиброзом повышенный уровень ацетата в образцах фекалий, в то время как у пациентов со стеатозом и низкими стадиями фиброза были повышенные уровни бутирата и пропионата. Однако при измерении КЦЖК в крови у пациентов с циррозом уровень масляной кислоты обратно коррелировал с маркерами воспаления и уровнем эндотоксинов, измеренный там же [21]. Другое исследование демонстрировало независимое влияние дисбактериоза и КЦЖК на прогрессирование НАЖБП, т. к. изменения находили только в группе лиц, страдающих НАЖБП и имеющих нормальную массу тела. Так, постепенное увеличение *Veillonellaceae*, а также *Enterobacteriaceae* наблюдалось параллельно с нарастанием тяжести фиброза у лиц, не страдающих ожирением. У людей с ожирением диагностировано преобладание *Rikenellaceae*. При этом *Enterobacteriaceae* и *Veillonaceae* имели положительные корреляции с тяжестью фиброза, а *Ruminococcaceae* демонстрировали обратное. Среди трех КЦЖК уровень пропионата в кале постепенно увеличивался по мере прогрессирования фиброза более среди лиц, не страдающих ожирением [22].

В своем исследовании мы также провели оценку возможной взаимосвязи тяжести течения НАЖБП, оцененной по формированию фенотипов заболевания (стеатоз с указанием степени тяжести, НАСГ и фиброз), с изменением КЦЖК в кале. Мы обнаружили ассоциации увеличения доли пропионовой кислоты, а значит и преобладания анаэробной флоры с формированием фиброза у пациентов с НАЖБП, а также тенденцию к снижению уксусной кислоты и анаэробного индекса при НАСГ. Изменения количества и соотношения изо-кислот также было ассоциировано с НАСГ.

Возможные механизмы описаны в исследованиях, сообщающих о том, что комменсальные бактериальные метаболиты, такие как КЦЖК, включая уксусную кислоту, пропионат и бутират, опосредуют регуляторное воздействие на микробиоту кишечника и на процесс воспаления. Среди КЦЖК бутират является наиболее мощным противовоспалительным медиатором. Бутират может уменьшить местное воспаление в кишечнике и предотвратить прогрессирование системной воспалительной реакции, что продемонстрировано в экспериментальных исследованиях. Напротив, уменьшение количества бутирата может лежать в основе воспаления в кишечнике и как следствие в печени [23].

Экспериментальные исследования подтверждают участие бутирата в формировании целостности кишечного барьера. Данные исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают, что бутират поддерживает целостность барьера слизистой оболочки кишечника за счет увеличения секреции муцинов. Бутират увеличивал количество муцина и виллина, способствовал созреванию и дифференцировке бокаловидных клеток в моделях на курах [24].

Имеются данные о способности бутирата к антимикробным эффектам путем влияния на макрофаги, которые активно фагоцитировали грамотрицательные бактерии, такие как *S. enterica* или *C. rodentium*, и грамположительные бактерии, как *S. Aureus* [25]. Также путем воздействия на рецептор-γ, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR-γ), увеличивается бета-окисление бутирата в колоноцитах. Этот процесс использует кислород и потребляет его с высокой скоростью, что с одной стороны подпитывает колоноциты, а с другой – приводит к снижению доступности концентрации кислорода в просвете кишечнике для патогенной флоры [26].

Касательно исследований, посвященных изучению участия КЦЖК в индукции и прогрессировании НАЖБП, продемонстрирована роль липополисахаридов микробной стенки (LPS) в патогенезе НАЖБП. В моделях на мышах показано, что, во-первых, только совместное воздействие бактерий, продуцирующих эндотоксины, *Enterobacter cloacae*, *E. Coli* и *Klebsiella Pneumoniae*, и избыточного кормления смогло способствовать развитию НАЖБП, и во-вторых, активация LPS толл-подобных рецепторов (TLR4) лежала в основе патогенеза в данном случае [27]. Среди пациентов с НАЖБП обнаружены высокий LPS в крови и печени, что коррелировало с повышенными уровнями зонулина в сыворотке крови [28]. Сообщалось, что у мышей, страдающих НАЖБП, введение бутирата ослабляло ось LPS-TLR4 и, таким образом, способствовало разрешению НАСГ [29]. Имеются данные, что бутират значимо замедлял прогрессирование НАЖБП среди женщин с низким уровнем эстрогенов, что открывает возможность для бутирата как метода терапии НАЖБП у женщин в постменопаузальном периоде [30].

Интересными представляются данные об участии КЦЖК в развитии метаболических изменений при НАЖБП. Существует множество исследований, демонстрирующих,

что КЦЖК активируют рецепторы G-белка (GPCR) GPR41 и GPR43 на поверхности энтероэндокринных L-клеток кишечника. В частности, активация GPCR стимулирует высвобождение пептида YY (PYY), что приводит к замедлению опорожнения желудка и повышению сытости [31]. Кроме того, активация GPR41 и GPR43 на поверхности L-клеток увеличивает секрецию глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1), инкретина, который, как известно, снижает аппетит. Кроме того, GLP-1 усиливает окисление липидов в печени, что способствует уменьшению стеатоза [32]. В моделях на мышах в эксперименте и клинических исследованиях показано, что бутират способен повышать экспрессию рецепторов к GLP-1 (GLP-1R) для улучшения течения НАЖБП [33] ввиду того, что у пациентов с НАЖБП, как оказалось, уровни GLP-1 аналогичны уровням у здоровых испытуемых, но экспрессия GLP-1R снижается. КЦЖК могут влиять на печеночный метаболизм, функционируя как сигнальные молекулы. В частности, пропионат и бутират активируют AMP-активированную протеинкиназу (AMPK) для активации печеночной аутофагии, естественного катаболического процесса, который приводит к гидролизу триглицеридов и высвобождению жирных кислот для β-окисления в митохондриях [34–36]. Получается, что пропионат и бутират способны уменьшить липогенез и липотоксичность при стеатозе печени.

КЦЖК выступают в качестве лиганда для рецептора, активированного пролифератором пероксисомы (PPARγ), что приводит к повышению чувствительности к инсулину. den Besten et al. сообщили, что индуцированное КЦЖК разрешение стеатоза отсутствовало у мышей, лишенных PPARγ [37]. Сообщалось, что пропионовая кислота также улучшает чувствительность к инсулину у пациентов, страдающих ожирением [38].

Оценка взаимосвязи питания, а именно включения в рацион фруктоолигосахаридов, с количеством продуцируемых КЦЖК и их влияние на течение НАЖБП, метаболические изменения и ее прогрессирование показаны в экспериментальной модели мышей с НАЖБП. К возрасту 18 нед. обе группы мышей с НАЖБП, отличающиеся введением в рацион фруктоолигосахаридов или нет, продемонстрировали повышенный вес и массу накожного жира, которые были выше в группе мышей, не получавших фруктоолигосахариды. Эта же группа демонстрировала худший метаболический профиль (высокий уровень холестерина, инсулина и низкие уровни адипонектина), а также худшую гистологическую картину стеатоза, стеатогепатита. Анализ уровней КЦЖК в фекалиях показал, что среднее количество масляной кислоты, пропионовой кислоты и уксусной кислоты были значительно ниже у мышей с НАЖБП, чем у здоровых. И наоборот, средние концентрации этих КЦЖК у мышей с НАЖБП, получающие фруктоолигосахариды, были значительно выше, чем у мышей, не получавших последних [39].

В нашем исследовании мы также обнаружили статистически значимые корреляции при оценке влияния уровня КЦЖК на метаболические аспекты течения НАЖБП [40, 41]. В частности, найдена положительная взаимосвязь уровня инсулина с абсолютным количеством масляной кислоты С4 и обратная с относительным суммарным содержанием изокислот, а также взаимосвязь изменения относительного содержания пропионовой кислоты в сторону увеличения с уменьшением индекса лептинорезистентности (FLI).

Таким образом, имеются неоспоримые данные о влиянии КЦЖК на развитие и прогрессирование НАЖБП посредством воздействия на аппетит, липогенез и липотоксичность в печени, метаболические эффекты, участие в расходовании энергии, помимо их прямого ресурсоснабжающего эффекта в отношении колоноцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своем сравнительном исследовании мы продемонстрировали, что для пациентов с различными фенотипами течения НАЖБП характерны количественные изменения уровня КЦЖК в кале, в частности снижение абсолютного содержания уксусной, пропионовой и масляной кислот и увеличение относительного содержания пропионовой и масляной кислот в сочетании с более низкими значениями анаэробного индекса, что говорит о преобладании анаэробной флоры при данном заболевании. Изменения абсолютного и относительного содержания КЦЖК в кале, в том числе с разветвленной цепью, и их соотношения могут влиять на прогрессирование НАЖБП, индукцию стеатоза, развитие стеатогепатита и прогрессирование фиброза. Проведена оценка возможных механизмов влияния КЦЖК на прогрессирование НАЖБП, в частности в развитии инсулино- и лептинорезистентности, а также нарушения целостности кишечного барьера.

Поступила / Received 01.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2024
Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

1. 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.
2. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356.
Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaya EV, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356.
3. Ивашкин ВТ, Жаркова МС, Корочанская НВ, Хлынов ИБ, Успенский ЮП. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18.
Ivashkin VT, Zharkova MS, Korochanskaya NV, Khlynov IB, Uspensky YuP. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical

Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18.
4. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003100. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100.
5. 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.
6. 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.
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.
7. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202393. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202393.
8. 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. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363.
9. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med.* 2020;9(8):2648. https://doi.org/10.3390/jcm9082648.
10. Решетова МС, Зольникова ОЮ, Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ, Апполонова СА, Лапина ТЛ. Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(5):75–88. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88.
Reshetova MS, Zolnikova OYu, Ivashkin VT, Ivashkin KV, Appolonova SA, Lapina TL. Gut Microbiota and its Metabolites in Pathogenesis of NAFLD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(5):75–88. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88.
11. Zhou D, Fan JG. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(17):2019–2028. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i17.2019.
12. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
13. Бородкина ДА, Груздева ОВ, Акбашева ОЕ, Белик ЕВ, Паличева ЕИ, Барбараш ОЛ. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(1):62–66. https://doi.org/10.14341/probl8740.
Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Belik EV, Palicheva EI, Barbarash OL. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. *Problemy Endokrinologii*. 2018;64(1):62–66. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl8740.
14. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Кейян ВА, Ротин ДЛ. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):49–57. https://doi.org/10.17116/terarkh201688249-57.
Bakulin IG, Sandler YuG, Keyan VA, Rotin DL. A new non-invasive method for assessing steatosis in chronic liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):49–57. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201688249-57.
15. Ардатская МД, Бельмер СВ, Добрица ВП, Захаренко СМ, Лазебник ЛБ, Минушкин ОН и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korrektsiya.
Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):13–50. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/disbioz-disbakterioz-kishechnika-sovremennoe-sostoyanie-problemy-kompleksnaya-diagnostika-i-lechebnaya-korrektsiya.
16. Tanes C, Bittinger K, Gao Y, Friedman ES, Nessel L, Paladhi UR et al. Role of dietary fiber in the recovery of the human gut microbiome and its metabolome. *Cell Host Microbe*. 2021;29(3):394–407.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.012.
17. Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП, Топчий ТБ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;161(1):106–116. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116.
Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of diff erent stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1):106–116. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116.
18. Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5214. https://doi.org/10.3390/ijms21155214.
19. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764–775. https://doi.org/10.1002/hep.28356.
20. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, Behling C, Belt PH, Borecki I et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1109–1122. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.028.
21. Mouzaki M, Loomba R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819858470. https://doi.org/10.1177/1756284819858470.
22. Lee G, You HJ, Bajaj JS, Joo SK, Yu J, Park S et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun.* 2020;11(1):4982. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18754-5.
23. Chen J, Zhao KN, Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients.* 2019;11(5):1026. https://doi.org/10.3390/nu11051026.
24. Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5214. https://doi.org/10.3390/ijms21155214.
25. Chen J, Vitetta L. The Role of Butyrate in Attenuating Pathobiont-Induced Hyperinflammation. *Immune Netw.* 2020;20(2):e15. https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e15.
26. Schulthess J, Pandey S, Capitani M, Rue-Albrecht KC, Arnold I, Franchini F et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity.* 2019;50(2):432–445.e7. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.018.
27. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–575. https://doi.org/10.1126/science.aam9949.
28. Fei N, Bruneau A, Zhang X, Wang R, Wang J, Rabot S et al. Endotoxin Producers Overgrowing in Human Gut Microbiota as the Causative Agents for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *mBio*. 2020;11(1):e03263-19. https://doi.org/10.1128/mBio.03263-19.
29. Carpino G, Ben MD, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D et al. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(2):470–485. https://doi.org/10.1002/hep.31056.
30. Liu L, Fu Q, Li T, Shao K, Zhu X, Cong Y et al. Gut microbiota and butyrate contribute to nonalcoholic fatty liver disease in premenopause due to estrogen deficiency. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0262855. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262855.
31. Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY et al. Sodium Butyrate Attenuates High-Fat Diet-Induced Steatohepatitis in Mice by Improving Gut Microbiota and Gastrointestinal Barrier. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):60–75. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.60.
32. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 2010;33(10):2277–2284. https://doi.org/10.2337/dc10-0556.
33. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021;12(1):56. https://doi.org/10.3390/biom12010056.
34. Zhou D, Chen YW, Zhao ZH, Yang RX, Xin FZ, Liu XL et al. Sodium Butyrate Reduces High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Steatohepatitis Through Upregulation of Hepatic GLP-1R Expression. *Exp Mol Med*. 2018;50(12):1–12. https://doi.org/10.1038/s12276-018-0183-1.

35. Zhao S, Jang C, Liu J, Uehara K, Gilbert M, Izzo L et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate. *Nature*. 2020;579(7800):586–591. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2101-7.
36. Iannucci LF, Sun J, Singh BK, Zhou J, Kaddai VA, Lanni A et al. Short chain fatty acids induce UCP2-mediated autophagy in hepatic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;480(3):461–467. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.072.
37. den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305(12):G900–G910. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2013.
38. den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARγ-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes*. 2015;64(7):2398–2408. https://doi.org/10.2337/db14-1213.
39. Al-Lahham S, Roelofsen H, Rezaee F, Weening D, Hoek A, Vonk R et al. Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):357–364. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02590.x.
40. Takai A, Kikuchi K, Ichimura M, Tsuneyama K, Moritoki Y, Matsumoto K et al. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):46. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01194-2.
41. Кролевец ТС, Ливзан МА, Сыровенко МИ. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(2):46–54. https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202146.
Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(2):46–54. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202146.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец**
Концепция и дизайн исследования – **М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец**
Написание текста – **Т.С. Кролевец**
Сбор и обработка материала – **М.И. Сыровенко**
Обзор литературы – **Т.С. Кролевец, М.И. Сыровенко**
Анализ материала – **Т.С. Кролевец, М.И. Сыровенко**
Статистическая обработка – **Т.С. Кролевец**
Редактирование – **М.А. Ливзан**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.А. Ливзан**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets**
Study concept and design – **Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets**
Text development – **Tatyana S. Krolevets**
Collection and processing of material – **Maria I. Syrovenko**
Literature review – **Tatyana S. Krolevets, Maria I. Syrovenko**
Material analysis – **Tatyana S. Krolevets, Maria I. Syrovenko**
Statistical processing – **Tatyana S. Krolevets**
Editing – **Maria A. Livzan**
Approval of the final version of the article – **Maria A. Livzan**

Информация об авторах:

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии; Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; врач-гастроэнтеролог, Клинический кардиологический диспансер; 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 41; mts-8-90@mail.ru
Ливзан Мария Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, главный внештатный терапевт по СФО, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор; Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Сыровенко Мария Ильинична, аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог; Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; Клинический кардиологический диспансер; 644024, Россия, Омск, ул. Лермонтова, д. 41; mariapli@yandex.ru

Information about authors:

Tatyana S. Krolevets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia; mts-8-90@mail.ru
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
Maria I. Syrovenko, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; Gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary; 41, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia; mariapli@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-106

Клинический случай / Clinical case

Современная фармакотерапия при синдроме холестаза

В.В. Скворцов✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
А.А. Еременко, https://orcid.org/0000-0001-8361-9922, reak.froman@mail.ru
М.В. Виноградова, https://orcid.org/0000-0001-8603-3142, m.vinogradova430@gmail.com
Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Резюме
Заболевания гепатобилиарной системы на сегодняшний день остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Существенную часть пациентов гастроэнтерологического профиля составляют люди, страдающие синдромом холестаза. В гастроэнтерологии существует ряд нозологических форм, сопровождающихся развитием синдрома холестаза. Данное патологическое состояние имеет множество этиологических факторов, однако в целом механизмы его формирования при различных причинах во многом схожи. При работе с данной группой пациентов следует учитывать особенности клинической картины, которая может меняться в зависимости от этиологии холестатического синдрома. Немаловажен и факт экономического бремени при данной патологии, ведь иногда для выполнения качественной дифференциальной диагностики необходимо прибегнуть к высокотехнологичным методам обследования и дорогостоящему лабораторному скринингу. Что касается терапии холестатического синдрома, в данный момент имеется множество лекарственных препаратов с различным механизмом действия, превалирующая часть которых, по данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов, обладает доказанной эффективностью. В статье на основании источников из зарубежных и отечественных баз данных рассмотрена этиология и патогенез развития синдрома холестаза, клиническая картина и подходы к диагностике данного состояния. При рассмотрении лечения холестатического синдрома в статье сделан фокус на терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты, в частности Экурохолом. Также рассмотрен клинический случай пациента с синдромом холестаза, которому было назначено лечение Экурохолом и у которого была отмечена положительная динамика за счет улучшений в ультразвуковой картине органов брюшной полости.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, заболевания желчевыводящих путей, холестаз, конкременты желчного пузыря, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Скворцов ВВ, Еременко АА, Виноградова МВ. Современная фармакотерапия при синдроме холестаза. *Медицинский совет*. 2024;18(8):60–64. https://doi.org/10.21518/ms2024-106.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern pharmacotherapy for cholestasis syndrome

Vsevolod V. Skvortsov✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
Andrey A. Eremenko, https://orcid.org/0000-0001-8361-9922, reak.froman@mail.ru
Marina V. Vinogradova, https://orcid.org/0000-0001-8603-3142, m.vinogradova430@gmail.com
Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract
Diseases of the hepatobiliary system today remain an urgent health problem worldwide. A significant percentage of gastroenterological patients are people suffering from cholestasis syndrome. In gastroenterology, there are a number of nosological forms accompanied by the development of cholestasis syndrome. This pathological condition has many etiological factors, but in general, the mechanisms of its formation for various reasons are largely similar. When working with this group of patients, it is necessary to take into account the peculiarities of the clinical picture, which may vary depending on the etiology of the cholestatic syndrome. The fact of the economic burden in this pathology is also important, because sometimes it is necessary to resort to high-tech examination methods and expensive laboratory screening to perform high-quality differential diagnosis. As for the treatment of cholestatic syndrome, at the moment there are many drugs with different mechanisms of action, the predominant part of which, according to randomized clinical trials and meta-analyses, has proven effectiveness. In this article, based on literature sources taken from foreign and domestic databases, the etiology and pathogenesis of the development of cholestasis syndrome, the clinical picture and approaches to the diagnosis of this condition are considered. When considering the treatment of cholestatic syndrome, this article focuses on therapy with ursodeoxycholic acid drugs, in particular Ecurochol. A clinical case is also considered on the example of a patient with cholestasis syndrome who was prescribed treatment with Ecurochol and who showed positive dynamics due to improvements in the ultrasound picture of the abdominal organs.

Keywords: hepatobiliary system, biliary tract diseases, cholestasis, gallbladder concretions, ursodeoxycholic acid

For citation: Skvortsov VV, Eremenko AA, Vinogradova MV. Modern pharmacotherapy for cholestasis syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):60–64. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-106.

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

© Скворцов ВВ, Еременко АА, Виноградова МВ, 2024

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день актуальной проблемой пациентов гастроэнтерологического профиля являются заболевания гепатобилиарной системы. Трудность при работе с данной группой пациентов создает различие в клинической картине: зачастую приходится задействовать дополнительные методы исследования, в том числе высокотехнологичные и дорогостоящие методы скрининга, что создает определенное экономическое бремя для системы здравоохранения. Немаловажно влияние данного состояния на качество жизни пациентов, ведь среди осложнений холестатического синдрома наиболее часто отмечают печеночный цирроз, недостаточность функции печени, злокачественные новообразования, патологию костной ткани и геморрагический синдром. Есть и положительный момент в данной ситуации: создано достаточное количество лекарственных препаратов с различным механизмом действия, большая часть которых, по данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов, обладает доказанной эффективностью. Нередко консервативное лечение при синдроме холестаза становится более оправданным вариантом лечения по сравнению с хирургическим вмешательством у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, как фактор риска послеоперационных осложнений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Холестаз – патологическое состояние, которое определяется как застой или заметное снижение секреции и оттока желчи. Он может быть вызван функциональным нарушением гепатоцитов, участвующих в секреции желчи, и (или) обструкцией желчного дерева на любом уровне пути выведения желчи – от базолатеральной (синусоидальной) мембраны гепатоцита до жировой ампулы в двенадцатиперстной кишке [1]. Эти состояния имеют общий механизм и этиологию, будь то генетическую или иммунологическую. Двумя наиболее распространенными формами синдрома холестаза являются первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит [2]. Однако независимо от этиологии повышенные уровни желчных кислот в крови и печени являются общим проявлением всех форм холестаза [3].

Выделяют следующие типы билиарного сладжа: микролитиаз, замазкообразная консистенция желчи и сочетание этих двух типов. Предрасполагающими факторами к образованию билиарного сладжа считаются увеличенная концентрация холестерина в желчи, выпадение холестерина в осадок с образованием ядер кристаллизации, нарушение процессов секреции и всасывания в желчном пузыре, нарушенная сократительная функция желчного пузыря, а также нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот [4].

Примерно у 1/5 части взрослого населения во всем мире диагностируются конкременты в желчном пузыре, из них у 25% появляется потребность в оперативном вмешательстве [5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Внешними факторами, приводящими к нарушению оттока желчи, являются антигены, токсины эндогенного и экзогенного происхождения, в том числе ксенобиотики, а также микроорганизмы, атрезия желчевыводящих путей, вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, метаболический синдром и закупорка желчевыводящих путей желчными камнями или опухолями [6]. Внутрипеченочные холестатические расстройства включают инфильтративные заболевания, первичный билиарный холангит, семейные расстройства и некоторые лекарственные препараты. В виде острой или хронической гепатоцеллюлярной дисфункции могут проявляться вирусный гепатит, аутоиммунное заболевание печени, метаболические заболевания печени, токсическое повреждение печени или ишемический гепатит [7]. Избыточная масса тела выступает в роли фактора риска развития синдрома холестаза, потому что избыточный холестерин секретируется в желчь, способствуя развитию конкрементов. Кроме того, избыточная масса тела связана со снижением моторики желчного пузыря, что в свою очередь становится причиной развития холестаза [8].

Холестатический синдром может возникать у людей любого возраста, причем дети и подростки более подвержены риску развития заболевания ввиду анатомических особенностей гепатобилиарной системы. Женщины подвергаются несколько более высокому риску атрезии желчевыводящих путей и развития медикаментозного холестаза [9].

Считается, что желчные кислоты вызывают апоптоз гепатоцитов посредством их прямого цитолитического/детергентного действия, что рассматривается как механизм холестатического повреждения печени. Недавние исследования подтверждают гипотезу о том, что холестатическое повреждение печени в значительной степени обусловлено воспалительной реакцией. Роль желчных кислот в повреждении холангиоцитов с последующим развитием синдрома холестаза остается дискуссионной. Существуют работы, посвященные последствиям нарушения состава кишечного микробиома в виде развития холестатических состояний. Установлено, что отклонения в составе микробиома кишечника вносят отрицательный вклад в прогрессирование синдрома холестаза [10, 11].

Тяжесть заболевания желчевыводящих путей часто зависит от места повреждения, и способность печени компенсировать повреждение желчевыводящих путей неизбежно будет выше при заболеваниях, которые ограничены мелкими желчными протоками по сравнению с заболеваниями крупных протоков [12].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Накопление повышенного уровня сывороточного билирубина приводит к изменению цвета кожи, склер и других слизистых оболочек, известному как желтуха. Когда уровень сывороточного билирубина превышает 3 мг/дл, желтуха становится клинически выраженной [12].

Установить, какой именно тип билиарного сладжа вызвал данное нарушение, возможно с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Микролитиаз сопровождается появлением гиперэхогенных образований диаметром 4–5 мм, для которых не характерна акустическая тень и которые смещаются в момент изменения положения тела обследуемого. Желчь замазкообразной консистенции представлена сгустками с различной плотностью, она смещается в момент изменения положения тела обследуемого, для нее не характерна акустическая тень, однако в редких случаях возможен так называемый эффект ослабления за сгустком. При сочетании двух типов сладжа в желчном пузыре микролиты визуализируются либо отдельно, либо в составе желчи с замазкообразной консистенцией [12].

Повреждение гепато- или холангиоцитов вызывает различные клинические проявления в виде отклонений в биохимических показателях и морфологических изменений разных масштабов (хроническая и острая печеночная недостаточность, возникновение злокачественных новообразований в гепатобилиарной системе). При холестазе продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет возможно развитие билиарного цирроза печени [13]. Синдром холестаза сопровождается кожным зудом, астенией, потемнением мочи, посветлением стула.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Основную часть желчи составляют желчные кислоты, среди которых наибольший интерес представляет урсодезоксихолевая (УДХК). На территории РФ зарегистрирован ряд лекарственных средств на основе УДХК, одним из которых является препарат Экурохол производства ООО «Озон» (Россия), он выпускается в виде капсул, содержащих 250 мг действующего вещества [14]. УДХК – это природная гидрофильная желчная кислота, она синтезируется из холестерина, у человека присутствует в виде незначительной доли от общего количества желчных кислот (5%). Пероральный прием УДХК увеличивает ее фракцию в желчи, эффект зависит от дозы и длительности применения. В результате УДХК со временем становится основным компонентом желчи, замещая/вытесняя токсичные концентрации эндогенных гидрофобных желчных кислот, которые накапливаются при заболеваниях печени.

После перорального приема большая часть УДХК всасывается путем пассивной диффузии и попадает в печень, где конъюгируется с глицином или таурином, далее конъюгаты УДХК с желчью секретируются в кишечник, где реабсорбируются преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки путем активного транспорта с помощью апикального натрий-зависимого транспортера желчных солей. Таким образом, конъюгаты УДХК, подобно эндогенным солям желчных кислот, подвергаются эффективной энтерогепатической циркуляции. Та часть УДХК и ее конъюгатов, которая не всасывается в тонком кишечнике, попадает в толстую кишку, там подвергается бактериальному превращению в нерастворимую литохолевую кислоту, которая выводится с калом [15].

Введение УДХК делает пул эндогенных желчных кислот более гидрофильным, снижает экспрессию главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го класса, уровни эозинофилов в крови и иммунную реакцию против PAMPs (патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул). Результатом применения УДХК становится цитопротективный, антихолестатический и антилитогенный эффект, она также обладает иммуномодулирующим действием. Кроме того, на фоне применения УДХК происходит снижение синтеза холестерина в печени, что также уменьшает его поступление в желчь. Из-за уменьшения концентрации холестерина в желчи происходит снижение ее литогенности с дальнейшим постепенным растворением холестериновых камней. Это предупреждает и формирование новых конкрементов (литолитический эффект УДХК) [15].

Ряд исследований показали, что УДХК оказывает антихолестатическое действие благодаря сложным посттранскрипционным молекулярным механизмам, обладает цитопротекторными свойствами благодаря своему действию на стресс эндоплазматического ретикулума и противовоспалительной активностью, ингибируя простагландин Е2 [16].

Первое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Бойерс и др. в 1992 г., в котором УДХК использовалась в дозировке от 13 до 15 мг/кг у пациентов с первичным склерозирующим холангитом, показало значительное улучшение биохимических параметров, таких как билирубин, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза и трансаминазы в течение 1 года по сравнению с плацебо. Также положительный результат наблюдался в исследовании, которое проводилось в течение 2 лет [17].

Для пациентов, которые ввиду определенных обстоятельств не могут получить оперативное лечение либо получают его в объеме, недостаточном для полного разрешения синдрома холестаза, УДХК представляет собой привлекательный вариант лечения и профилактики рецидива заболевания. Имеющиеся данные показали, что УДХК эффективна и безопасна при лечении детей с синдромом холестаза при использовании дозы 10 мг/кг/сут.

Согласно информации из базы данных MEDIQ, Экурохол обладает доказанной эффективностью. При лечении синдрома холестаза препарат назначается из расчета 10 мг/кг/сут. Капсулы принимают на ночь ежедневно перед сном. Терапия продолжается 6–12 мес. С целью профилактики развития повторного холелитиаза рекомендуется прием Экурохола еще несколько месяцев после растворения конкрементов. Таким образом, УДХК выступает в роли основного лекарственного препарата для лечения заболеваний печени и желчевыводящей системы, в том числе синдрома холестаза [17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 50 лет, масса тела 92 кг. В марте 2023 г. проходил медицинское обследование на базе гастроэнтерологического стационара. При проведении УЗИ органов брюшной полости желчный пузырь: форма не изменена, размеры не изменены (39 × 38 × 75 мм), обнаружено неоднородное содержимое по типу хлопьевидного билиарного

сладжа в полости желчного пузыря. Конкременты: в просвете определяются множественные (менее 1/3 объема) гиперэхогенные смещаемые структуры неправильной формы со слабовыраженной акустической тенью, максимальный диаметр – 2,5 мм. Стенка желчного пузыря не утолщена, холедох в начальном отделе свободен, не расширен.

В биохимическом анализе крови от 12.03.2023 г.: аспартатаминотрасфераза (АСТ) 15 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 16 Ед/л, альфа-амилаза 32 Ед/л, общий билирубин 15,0 мкмоль/л, непрямой билирубин 11,3 мкмоль/л, прямой билирубин 6,1 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 181 Ед/л, щелочная фосфатаза 102 Ед/л, общий холестерин 6,28 ммоль/л, С-реактивный белок 0,05 мг/дл, креатинин 70,9 Ед/л.

В общем анализе крови: эритроциты 5,18 × 10^{12}/л, гемоглобин 155 г/л, лейкоциты 7,21 × 10^{9}/л, тромбоциты 283 × 10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов 2 мм/ч.

Пациенту был назначен препарат Экурохол 250 мг по 4 капсулы однократно вечером, курс приема – 3 мес. Через 3 мес. назначено контрольное обследование.

В июле этого же года по данным УЗИ брюшной полости: желчный пузырь – форма не изменена, размеры не изменены (37 × 36 × 71 мм), контуры четкие, эхо-признаки конкрементов (возможно, холестериновых) в просвете желчного пузыря, желчного сладжа. Полость желчного пузыря неоднородная за счет мелкодисперсной взвеси и хлопьев в умеренном количестве. Конкременты: в просвете определяются множественные (менее 1/3 объема) гиперэхогенные смещаемые структуры неправильной формы со слабовыраженной акустической тенью, максимальный диаметр – 1,7 мм. Протоки не расширены.

В биохимическом анализе крови от 11.07.2023 г.: АСТ 18 Ед/л, АЛТ 16 Ед/л, альфа-амилаза 28,6 Ед/л, общий билирубин 15,8 мкмоль/л, непрямой билирубин 10,9 мкмоль/л, прямой билирубин 5,7 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 175 Ед/л, щелочная фосфатаза 101 Ед/л, общий холестерин 4,82 ммоль/л, С-реактивный белок 0,06 мг/дл, креатинин 68,8 Ед/л.

В общем анализе крови: эритроциты 5,12 × 10^{12}/л, гемоглобин 151 г/л, лейкоциты 6,63 × 10^{9}/л, тромбоциты 281 × 10^{9}/л, скорость оседания эритроцитов 2 мм/ч.

Побочных эффектов на препарат у пациента не отмечено. Продолжено лечение Экурохолом, дозировка 1000 мг/сут (4 капсулы вечером). Через 3 мес. назначено повторное обследование.

В ноябре этого же года выполнено УЗИ брюшной полости: желчный пузырь – форма не изменена, размеры не изменены (38 × 37 × 74 мм), контуры четкие. Полость: однородное содержимое, конкрементов нет. Протоки свободные, не расширенные.

Биохимический и общий анализ крови от 18.11.2023 г. полностью в пределах нормы. Для профилактики повторного холелитиаза пациенту рекомендован прием Экурохола в течение последующих 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного обследования пациента выявлены конкременты желчного пузыря по типу хлопьевидного билиарного сладжа. При применении в течение 6 мес. консервативного лечения отмечена положительная динамика за счет улучшения УЗИ-картины желчного пузыря: имеющиеся на момент обследования конкременты регрессировали. Пациентом отмечена хорошая переносимость препарата, с целью профилактики рецидива холестатического синдрома рекомендован профилактический прием Экурохола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания гепатобилиарной системы на сегодняшний день сохраняют свою актуальность ввиду широкой распространенности среди взрослого населения. Причиной развития холестатического синдрома могут выступать различные факторы внепеченочного и внутрипеченочного происхождения. Диагностика холестатического синдрома может потребовать проведения широкого спектра диагностических манипуляций, в том числе дорогостоящего с применением высокотехнологичного оборудования. Обратной стороной данной проблемы является хорошая приверженность к терапии при своевременно выявленном заболевании, что нередко играет на руку практикующим специалистам ввиду затруднений в проведении хирургического лечения пациентов. Это подтверждено рядом рандомизированных клинических исследований. В приведенном в статье клиническом случае также показана эффективность отечественного препарата УДХК Экурохол, произведенного по программе импортозамещения и обладающего хорошим соотношением цены/качества. Препарат был назначен в стандартной дозировке при терапии синдрома холестаза на фоне желчнокаменной болезни, и была отмечена хорошая положительная динамика при лабораторном и инструментальном исследовании.

Поступила / Received 10.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

1. Shi Q, Yuan X, Zeng Y, Wang J, Zhang Y, Xue C, Li L. Crosstalk between Gut Microbiota and Bile Acids in Cholestatic Liver Disease. *Nutrients.* 2023;15(10):2411. https://doi.org/10.3390/nu15102411.
2. Méndez-Sánchez N, Coronel-Castillo CE, Ordoñez-Vázquez AL. Current Therapies for Cholestatic Diseases. *Biomedicines.* 2023;11(6):1713. https://doi.org/10.3390/biomedicines11061713.
3. Cai SY, Boyer JL. The role of bile acids in cholestatic liver injury. *Ann Transl Med.* 2021;9(8):737. https://doi.org/10.21037/atm-20-5110.
4. Карселадзе НД, Махнёв СА, Сайфутдинова ЮС. Консервативное лечение желчно-каменной болезни: эффективность применения препарата урсодезоксихолевой кислоты. *Медицинский алфавит.* 2023;(13):46–49. https://doi.org/10.33667/10.33667/2078-5831-2023-13-46-49. Karseladze ND, Makhnev SA, Sayfutdinova YuS. Conservative treatment of cholelithiasis: the effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid. *Medical Alphabet.* 2023;(13):46–49. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/10.33667/2078-5831-2023-13-46-49.
5. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med.* 2021;37(4):254–260. https://doi.org/10.1159/000516418.
6. Полунина ТЕ. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения. *Академия медицины и спорта.* 2021;(2):28–36. https://doi.org/10.15829/2712-7567-2021-43.

Polunina TE. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. *Academy of Medicine and Sports.* 2021;(2):28–36. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/2712-7567-2021-43.
7. Pavlovic Markovic A, Stojkovic Lalosevic M, Mijac DD, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic Milutinovic A, Krstic MN. Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach. *Dig Dis.* 2022;40(3):362–369. https://doi.org/10.1159/000517301.
8. Mazzetti M, Marconi G, Mancinelli M, Benedetti A, Marzioni M, Maroni L. The Management of Cholestatic Liver Diseases: Current Therapies and Emerging New Possibilities. *J Clin Med.* 2021;10(8):1763. https://doi.org/10.3390/jcm10081763.
9. Rini SS, Wibawa IDN. Evaluation and Management of Chronic Cholestatic Liver Diseases. *Middle East J Dig Dis.* 2023;15(3):148–155. https://doi.org/10.34172/mejdd.2023.336.
10. Hall L, Halle-Smith J, Evans R, Toogood G, Wiggins T, Markar SR et al. Ursodeoxycholic acid in the management of symptomatic gallstone disease: systematic review and clinician survey. *BJS Open.* 2023;7(2):zrac152. https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac152.
11. Onofrio FQ, Hirschfield GM. The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(3):110–114. https://doi.org/10.1002/cld.894.
12. Shenoy R, Kirkland P, Hadaya JE, Tranfield MW, DeVirgilio M, Russell MM, Maggard-Gibbons M. Management of symptomatic cholelithiasis: a systematic review. *Syst Rev.* 2022;11(1):267. https://doi.org/10.1186/s13643-022-02135-8.
13. Huang L, Li S, Chen J, Zhu Y, Lan K, Zeng L et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2023;18(1):e0280691. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280691.
14. Вечтомова ЕА, Орлова ММ. Инновационные технологии в переработке сырьевых ресурсов: использование желчи медведя как источник БАД. *Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания.* 2022;(2):91–94. https://doi.org/10.24412/2311-6447-2022-2-91-94.
Vechtomova EA, Orlova MM. Innovative technologies in the processing of raw materials: the use of bear bile as a source of dietary supplements. *Technologies of the Food and Processing Industry of the Agro-Industrial Complex – Healthy Food Products.* 2022;(2):91–94. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2311-6447-2022-2-91-94.
15. Маевская МВ. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение. *Медицинский совет.* 2023;(8):96–105. https://doi.org/10.21518/ms2023-136.
Maevskaya MV. Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;(8):96–105. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-136.
16. Song P, Zhang X, Feng W, Xu W, Wu C, Xie S et al. Biological synthesis of ursodeoxycholic acid. *Front Microbiol.* 2023;14:1140662. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1140662.
17. Волынец ГВ, Хавкин АИ. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач.* 2020;(6):62–68. https://doi.org/10.26295/OS.2020.75.99.012.
Volynets GV, Khavkin AI. Ursodeoxycholic acid and hepatic diseases. *Lechaschi Vrach.* 2020;(6):62–68. (In Russ.) https://doi.org/10.26295/OS.2020.75.99.012.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Скворцов, А.А. Еременко**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Скворцов**
Написание текста – **А.А. Еременко**
Сбор и обработка материала – **В.В. Скворцов, А.А. Еременко, М.В. Виноградова**
Обзор литературы – **В.В. Скворцов, А.А. Еременко, М.В. Виноградова**
Анализ материала – **В.В. Скворцов, А.А. Еременко**
Редактирование – **В.В. Скворцов, А.А. Еременко**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Скворцов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko**
Study concept and design – **Vsevolod V. Skvortsov**
Text development – **Andrey A. Eremenko**
Collection and processing of material – **Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko, Marina V. Vinogradova**
Literature review – **Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko, Marina V. Vinogradova**
Material analysis – **Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko**
Editing – **Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko**
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
Еременко Андрей Андреевич, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; reak.froman@mail.ru
Виноградова Марина Васильевна, студент лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; m.vinogradova430@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru
Andrey A. Eremenko, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Transfusiology and Emergency Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; reak.froman@mail.ru
Marina V. Vinogradova, Student of the Medical Faculty, Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; m.vinogradova430@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-187

Оригинальная статья / Original article

Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в клиническом течении цирроза печени

М.Р. Саркарова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-7263-2881, medsar88@mail.ru

М.В. Маевская[1], https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, liver.orc@mail.ru

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

[2] Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, Площадь Ленина, д. 1

Резюме

Введение. Поиск простых и информативных маркеров прогноза клинических исходов у пациентов с циррозом печени (ЦП) не теряет своей актуальности.

Цель. Изучить возможность использования показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора развития осложнений ЦП и летального исхода.

Материалы и методы. Для ретроспективного клинического исследования отобраны 225 историй болезней пациентов с ЦП в период с 2008 по 2018 г. Из них сформированы три группы: 1-я группа – пациенты с ЦП класса А по Child-Pugh (24n); 2-я группа – пациенты с ЦП класса В и С по Child-Pugh (201n) и 3-я группа – здоровые лица (50n). Проведен корреляционный анализ показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (ОНЛ) со шкалами Child-Pugh и Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Проанализирована прогностическая ценность ОНЛ в развитии осложнений и летального исхода.

Результаты. У пациентов с ЦП отмечались статистически значимо большие значения ОНЛ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). ОНЛ статистически значимо положительно коррелировало со шкалами Child-Pugh ($p < 0,001$) и MELD ($p < 0,001$). ОНЛ является статистически значимым предиктором развития осложнений у пациентов с ЦП ($p = 0,003$). Значение ОНЛ > 2,3 характеризовалось чувствительностью 0,97 [95% ДИ: 0,92; 0,99] и специфичностью 0,19 [95% ДИ: 0,11; 0,29]. ОНЛ статистически значимо коррелировало с количеством осложнений ЦП ($p < 0,001$) и служило статистически значимым предиктором развития летального исхода ($p < 0,001$). Значение ОНЛ > 4,5 характеризовалось чувствительностью 0,24 [95% ДИ: 0,15; 0,36] и специфичностью 0,97 [95% ДИ: 0,92; 0,99].

Выводы. Значение ОНЛ более 2,3 повышает риск развития осложнений у пациентов с ЦП, а значение ОНЛ более 4,5 – риск развития летального исхода.

Ключевые слова: индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, предиктор развития осложнений цирроза печени, осложнения цирроза печени, летальный исход, прогноз

Для цитирования: Саркарова МР, Маевская МВ. Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в клиническом течении цирроза печени. *Медицинский совет.* 2024;18(8):66–75. https://doi.org/10.21518/ms2024-187.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the clinical course of liver cirrhosis

Medina R. Sarkarova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0001-7263-2881, medsar88@mail.ru

Marina V. Maevskaya[1], https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, liver.orc@mail.ru

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

[2] Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia

Abstract

Introduction. The search for simple and informative markers for predicting positive outcomes in patients with liver cirrhosis (LC) does not affect its relevance.

Aim. To study the possibility of using the "neutrophil to lymphocyte ratio" indicator as a predictor of development of LC complications and death.

Materials and methods. For a retrospective clinical study, 225 case histories of patients with LC were selected from 2008 to 2018. Three groups were formed from them: group 1: patients with LC class A according to Child-Pugh (24n); Group 2: patients with LC class B and C according to Child-Pugh (201n); and group 3: healthy individuals (50n). A correlation analysis of the NLR indicator with the Child-Pugh and MELD scales was carried out. The prognostic value of NLR in the development of complications and death was analyzed.

Results. Patients with LC had statistically significantly higher values of NLR compared to healthy individuals ($p < 0.001$). NLR had a statistically significant positive correlation with the Child-Pugh ($p < 0.001$) and MELD ($p < 0.001$) scales. NLR is a statistically

© Саркарова МР, Маевская МВ, 2024

significant predictor of the development of complications in patients with LC (p = 0.003). A NLR value > 2.3 had a sensitivity of 0.97 [95% CI: 0.92; 0.99] and specificity 0.19 [95% CI: 0.11; 0.29]. NLR statistically significantly correlated with the number of complications of LC (p<0.001) and served as a statistically significant predictor of death (p<0.001). A NLR value > 4.5 had a sensitivity of 0.24 [95% CI: 0.15; 0.36] and specificity 0.97 [95% CI: 0.92; 0.99].
Conclusion. An NLR value of more than 2.3 increases the risk of complications in patients with LC, and an NLR value of more than 4.5 increases the risk of death.

Keywords: index of ratio of neutrophils to lymphocytes, predictor of development of liver cirrhosis complications, complications of liver cirrhosis, fatal outcome, prognosis

For citation: Sarkarova MR, Maevskaya MV. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the clinical course of liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):66–75. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-187.

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

ВВЕДЕНИЕ

В клиническом течении цирроза печени (ЦП) выделяют две стадии – компенсированную и декомпенсированную. У 5–7% пациентов с ЦП декомпенсация возникает в течение года, которая, в свою очередь, проявляется нарастанием печеночно-клеточной недостаточности и/или портальной гипертензии [1]. Для определения тяжести ЦП и, соответственно, прогноза жизни этих больных на протяжении многих лет применяются шкалы Child-Puhg и MELD, которые включают в себя определенные клинические и лабораторные параметры, отражающие портальную гипертензию и печеночно-клеточную недостаточность. При этом на клинические исходы ЦП влияют такие осложнения, как бактериальные и вирусные инфекции, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) и само количество развивающихся осложнений [2, 3]. Кровотечение из ВРВПиЖ, как отмечают некоторые авторы, нередко служит причиной смерти у пациентов с длительным бессимптомном течением ЦП [2]. Пациенты с ЦП, особенно в стадии декомпенсации, высоко восприимчивы к бактериальным инфекциям вследствие развития у них т. н. «иммунодефицита, ассоциированного с циррозом печени» из-за нарушения регуляции приобретенного и врожденного звеньев иммунитета [4, 5]. Иммунодефицит, связанный с ЦП, характеризуется двумя основными чертами: нарушение ответной реакции иммунной системы на проникновение возбудителя в организм человека и развитие системного воспаления [1]. Клинически системное воспаление реализуется через синдром системного воспалительного ответа (ССВО), имеющий определенные критерии диагноза [6]. Бактериальные инфекции вносят вклад в смертность пациентов с ЦП [4]. Ухудшение гемодинамики у пациентов с декомпенсированным ЦП, инициированное бактериальными инфекциями, приводит к прогрессированию портальной гипертензии и развитию повреждения почек. Ассоциированный с инфекционными осложнениями провоспалительный ответ лежит в основе усиления печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии, вторичной коагулопатии, а последнее, в свою очередь, служит триггером варикозных кровотечений [7]. Иммунодефицит и системное воспаление также лежат в основе такого феномена, как острая печеночная недостаточность на фоне хронической с присоединением полиорганной недостаточности и высоким риском летального исхода [6, 8]. Поиск маркеров, отражающих иммунные нарушения и их вклад в прогрессирование ЦП, продолжает оставаться актуальным. Одним из таких маркеров служит показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (ОНЛ), он прост и доступен в повседневной практике [9–11]. Показатель ОНЛ отражает системное воспаление, сложный патофизиологический процесс, который лежит в основе прогрессирования ЦП [12, 13]. В частности, в исследовании L. Lin et al. было показано, что повышение ОНЛ служит независимым фактором риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП в течение 30 дней, при этом получены данные о положительной корреляции между значением ОНЛ и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 [12]. В другом исследовании показатель ОНЛ служил независимым фактором риска развития ССВО и летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП [10].

Большая часть ранее проведенных исследований посвящена изучению прогностической ценности ОНЛ в развитии летального исхода; в частности, в ряде исследований доказана его прогностическая ценность в определении краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного жизненного прогноза у декомпенсированных пациентов с ЦП [13–16]. В ряде исследований была продемонстрирована прогностическая ценность показателя ОНЛ в развитии летального исхода у пациентов, у которых развилась острая печеночная недостаточность на фоне хронической [17–21]. В небольшом количестве работ ОНЛ оценивался в риске развития бактериальных инфекций у пациентов с декомпенсированным ЦП [22, 23].

Однако нет исследований, оценивающих данный показатель как фактор риска развития осложнений ЦП, их количества в ассоциации с жизненным прогнозом этих пациентов.

Цель – оценить прогностическую значимость ОНЛ в клинических исходах ЦП – развитии осложнений и летальности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из электронной базы данных отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко г. Москвы и архива гастроэнтерологического отделения Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневского г. Махачкалы отобрано и проанализировано 225 историй

болезней пациентов с ЦП в период с 2008 по 2018 г. по следующим кодам МКБ: E83.0, E83.1, K70.2, K71.7, K72.1, K74.1, K74.2, K74.3, K74.4, K74.5, K74.6. Из них сформированы 3 группы: 1-я группа – пациенты с компенсированным ЦП класса А по Child-Pugh (24n); 2-я группа – пациенты с декомпенсированным ЦП классов В и С по Child-Pugh (201n). Также сформирована 3-я группа из 50 (50n) здоровых лиц для расчета нормального значения ОНЛ. Диагноз «ЦП» всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев: признаки портальной гипертензии и печеночной недостаточности [24, 25]. Стадия и тяжесть ЦП оценивалась по шкале Child-Pugh : класс А – 5–6 баллов, класс В – 7–9 баллов, класс С – 10–15 баллов, а также по шкале MELD [24, 25]. Диагноз «ССВО» был выставлен на основании не менее 2 критериев из следующих 4: температура тела > 38 °С или < 36 °С, ЧДД > 20 в минуту (или PCO_2 < 32 мм рт. ст.), ЧСС > 90 ударов в минуту и уровень лейкоцитов > 12 тыс/мкл или < 4 тыс/мкл (или > 10% незрелых лейкоцитов) [26]. Диагноз таких клинических осложнений ЦП, как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из ВРВПиЖ, инфекционные осложнения (инфекция дыхательных путей, мочевая инфекция, инфекция мягких тканей, спонтанный бактериальный перитонит), гидроторакс, желтуха, периферические отеки, тромбоз воротной вены, выставлен на основании общепринятых в клинической практике критериев [25, 27–32]. Показатель ОНЛ рассчитывался путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Летальный исход включал оценку госпитальной смертности (до 28 дней нахождения в стационаре). Проанализирована прогностическая ценность ОНЛ в развитии клинических осложнений и их количества. Определен пороговый уровень показателя ОНЛ, определяющий риск развития клинических осложнений. Проанализирована прогностическая ценность ОНЛ в развитии летального исхода, а также определен пороговый уровень, прогнозирующий данный исход.

Статистическая обработка проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). При проведении корреляционного анализа в отношении количественных показателей использовался коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ), для оценки размера ассоциации шкал тяжести ЦП и декомпенсации с ОНЛ также использовались однофакторные линейные регрессионные модели с логарифмической трансформацией исхода, стандартные ошибки для коэффициентов оценивались с использованием робастного метода Хубера – Уайта (HC2). Для оценки статистической значимости и размера ассоциации (отношение шансов с соответствующим 95% ДИ) ОНЛ (после проведения log2-трансформации) с бинарными и порядковыми исходами использовались логистические регрессионные модели и модели пропорциональных шансов соответственно. Кроме того, для оценки прогностических характеристик ОНЛ в отношении бинарных исходов вычислялись AUC, пороговое значение с использованием J-статистики Юдена и соответствующие данному значению чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 1* представлена демографическая характеристика, включенных в исследование пациентов. Медианная оценка по шкале Child-Pugh среди пациентов с ЦП составила 10 (8–11) баллов (24 (10,7%) пациента имели цирроз печени класса А по Child-Pugh, 88 (39,1%) – класс В, 113(50,2%) – класс С). Медианная оценка по MELD составила 15 (9,6–21) баллов среди всех пациентов, 8,6 (7,3–9,8) баллов – среди пациентов с компенсированным ЦП и 15,9 (11,1–21,2) баллов – среди пациентов с декомпенсированным ЦП (p < 0,001). Значение ОНЛ у здоровых лиц составило 1,58 (1,18–2,16), что в нашем исследовании принято в качестве нормы. Пациенты с ЦП имели статистически значимое более высокое значение показателя ОНЛ, чем здоровые лица, – 3,3 (1,8–5,8), p < 0,001.

В *табл. 2* представлены осложнения ЦП, которые наблюдались у включенных в исследование пациентов. В нашем исследовании к осложнениям ЦП отнесен синдром системного воспалительного ответа (ССВО) ввиду того, что, по данным литературы, он служит самостоятельным фактором риска краткосрочной летальности [10]. Данный синдром

● ***Таблица 1.*** Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
● ***Table 1.*** Demographic characteristics of patients included in the study

Показатель Indicator	Группа 3 Здоровые лица (n = 50)	Пациенты с ЦП (n = 225)	Группа 1 Компенсированный ЦП (n = 24)	Группа 2 Декомпенсированный ЦП (n = 201)	Значимость, p
Возраст (лет), Me (МКИ)	44,8 (±15,8) 45,5 (31,5–56,5)		50,7 (±11,2) 49,5 (39–60)	50,5 (±11,5) 51 (42–57)	0,036**
Пол, м/ж, n (%)	21 (42) / 29 (58)		15 (62,5) / 9 (37,5)	120 (59,7) / 81 (40,3)	0,069*
Этиология цирроза					
HCV, n (%)		97 (43,1)	12 (50)	85 (42,3)	0,517*
Алкоголь, n (%)		83 (36,9)	3 (12,5)	80 (39,8)	0,007*

● ***Таблица 1 (окончание).*** Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование
● ***Table 1 (ending).*** Demographic characteristics of patients included in the study

Показатель Indicator	Группа 3 Здоровые лица (n = 50)	Пациенты с ЦП (n = 225)	Группа 1 Компенсированный ЦП (n = 24)	Группа 2 Декомпенсированный ЦП (n = 201)	Значимость, p
HBV, n (%)		63 (28)	8 (33,3)	55 (27,4)	0,631*
HDV, n (%)		15 (6,7)	3 (12,5)	12 (6)	0,205*
НАЖБП, n (%)		10 (4,4)	0 (0)	10 (5)	0,605*
ПБХ, n (%)		9 (4)	1 (4,2)	8 (4)	>0,999*
АИГ, n (%)		4 (1,8)	0 (0)	4 (2)	>0,999*
ПСХ, n (%)		2 (0,9)	0 (0)	2 (1)	>0,999*
Болезнь Вильсона – Коновалова, n (%)		2 (0,9)	0 (0)	2 (1)	>0,999*
Child-Pugh A, n (%)			24 (10,7)		
B, n (%)				88 (39,1)	
C, n (%)				113 (50,2)	
MELD, Me (МКИ)		15 (9,6–21)	8,6 (7,3–9,8)	15,9 (11,1–21,2)	
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (МКИ)	6,01 (5,13–6,68)		3,3 (1,95–5,33)	4,65 (3,48–8,60)	0,003**
Нейтрофилы, абс., Me (МКИ)	3,37 (2,53–4)		1,7 (0,95–3,08)	5,55 (2,63–42,2)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Me (МКИ)	2,1 (1,63–2,55)		1,15 (0,7–1,93)	1,4 (0,86–5,51)	0,002**
ОНЛ, Me (МКИ)	1,58 (1,18–2,16)	3,3 (1,8–5,8)	1,54 (1,11–1,91)	3,52 (2,15–6,45)	<0,001**

Примечание: *критерий χ2; **критерий Манна – Уитни. Me – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; HCV – вирус гепатита C; HBV – вирус гепатита B; HDV – вирус гепатита D; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; абс. – абсолютное значение.

● ***Таблица 2.*** Осложнения цирроза печени у включенных в исследование пациентов
● ***Table 2.*** Complications of liver cirrhosis in patients included in the study

Осложнения цирроза	Пациенты с ЦП (n = 225)	Группа 1, Компенсированный ЦП (n = 24)	Группа 2 Декомпенсированный ЦП (n = 201)	Значимость, p
Желтуха, n (%)	133 (59,1)	4 (16,7)	129 (64,2)	<0,001*
Печеночная энцефалопатия	167 (74,2)	6 (25)	161 (80,1)	<0,001*
Кровотечения из ВРВПиЖ	26 (11,6)	0 (0)	26 (12,9)	0,085*
Асцит	183 (81,3)	7 (29,2)	176 (87,6)	<0,001*
Отеки	153 (68)	7 (29,2)	146 (72,6)	<0,001*
Гидроторакс	32 (14,2)	0 (0)	32 (15,9)	0,03*
Гепаторенальный синдром (ГРС)	31 (13,8)	0 (0)	31 (15,4)	0,053*
ГРС по типу ОПП	7 (3,1)	0 (0)	7 (3,5)	>0,999*
ГРС 2-го типа	24 (10,7)	0 (0)	24 (11,9)	0,085*
Бактериальная инфекция	33 (14,7)	1 (4,2)	32 (15,9)	0,217*
Инфекция дыхательных путей	10 (4,4)	0 (0)	10 (5)	0,605*
Мочевая инфекция	16 (7,1)	1 (4,2)	15 (7,5)	>0,999*
Инфекция мягких тканей	3 (1,3)	0 (0)	3 (1,5)	>0,999*
Спонтанный бактериальный перитонит	10 (4,4)	0 (0)	10 (5)	0,605*
Тромбоз воротной вены	6 (2,7)	0 (0)	6 (3)	>0,999*
Синдром системного воспалительного ответа (всего), n (%)	47 (20,9%)	0 (0%)	47 (23,4%)	0,006*

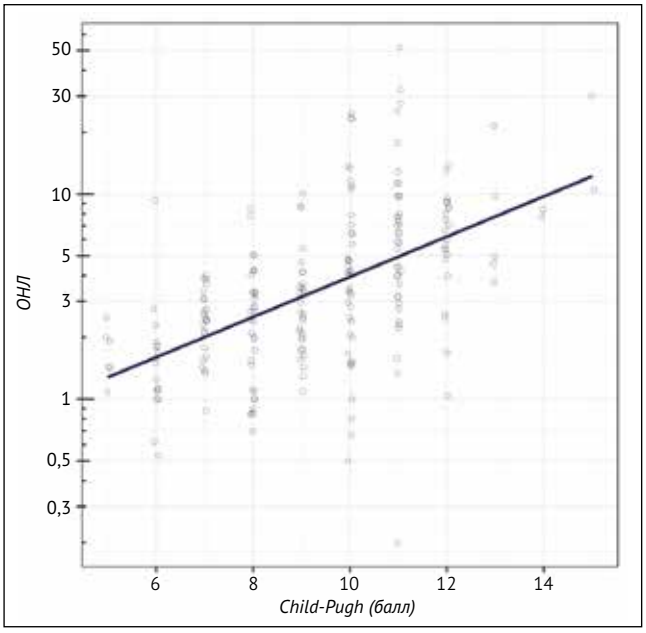
Примечание: * критерий χ2.

наблюдался у 47 пациентов и статистически значимо чаще встречался при декомпенсированном ЦП (p = 0,006).

При корреляционном анализе нами была установлена статистически значимая прямая ассоциация между оценкой тяжести ЦП по шкале Child-Pugh с ОНЛ (ρ = 0,58 [95% ДИ: 0,48; 0,66], p < 0,001), увеличение значения по шкале Child-Pugh на каждый балл было ассоциировано с увеличением ОНЛ в среднем в 1,25 [95% ДИ: 1,2; 1,3] раза (*рис. 1*).

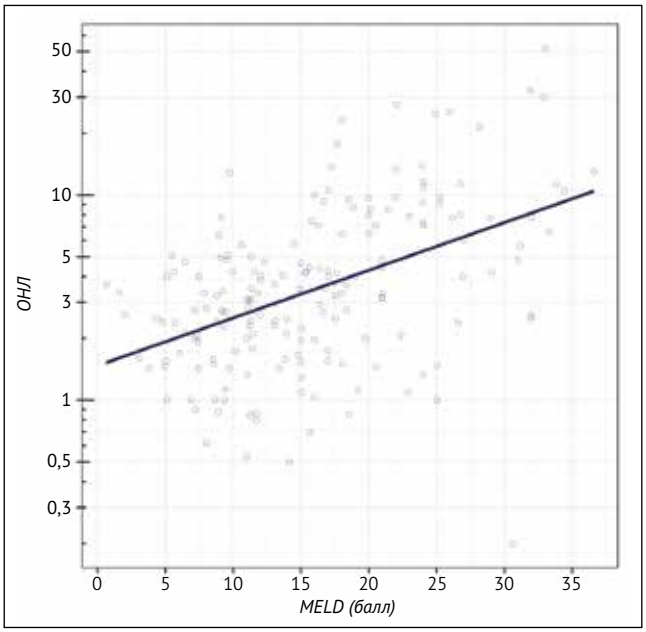
● ***Рисунок 1.*** Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в зависимости от оценки по шкале Child-Pugh у пациентов с циррозом печени

● ***Figure 1.*** The correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and Child Pugh score in liver cirrhosis patients



● ***Рисунок 2.*** Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в зависимости от оценки тяжести декомпенсации по шкале MELD у пациентов с циррозом печени

● ***Figure 2.*** The correlation between NLR and severity class of decompensation based on MELD score in liver cirrhosis patients



Между оценкой тяжести ЦП по шкале MELD и ОНЛ также была отмечена статистически значимая корреляция (ρ = 0,47 [95% ДИ: 0,35; 0,57], p < 0,001), увеличение значения по шкале MELD на каждый балл было ассоциировано с увеличением ОНЛ в среднем в 1,05 [95% ДИ: 1,04; 1,07] раза (*рис. 2*).

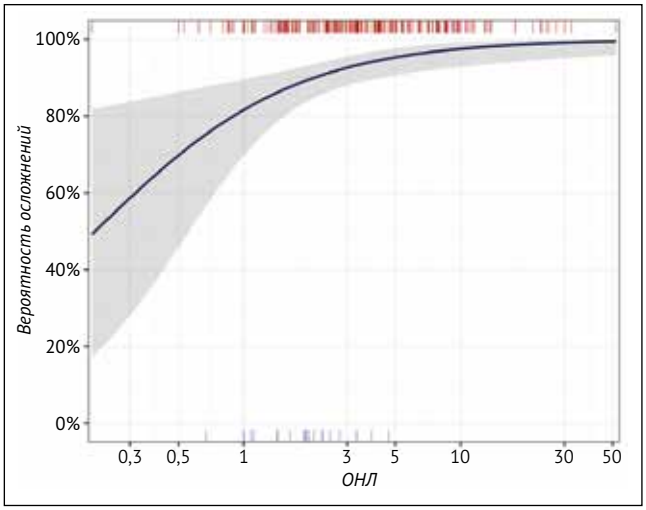
В своем исследовании мы оценили прогностическую значимость ОНЛ в развитии осложнений ЦП. Выявлена статистически значимая разница между медианой ОНЛ у пациентов без осложнений ЦП и с осложнениями: 1,95 (1,43–2,4) и 3,38 (2–6,44) соответственно (AUC = 0,74 [95% ДИ: 0,65; 0,82]). Нами установлено, что ОНЛ служит статистически значимым предиктором развития осложнений у пациентов с ЦП: увеличение ОНЛ в 2 раза статистически значимо сопровождалось увеличением риска развития осложнений почти в два раза [в среднем в 1,9; 95% ДИ: 1,3; 3,1] (p = 0,003) (*рис. 3*).

Значение ОНЛ > 2,3 (оценка по J-статистике Юдена) характеризовалось чувствительностью 0,97 [95% ДИ: 0,92; 0,99] и специфичностью 0,19 [95% ДИ: 0,11; 0,29] в качестве фактора прогноза развития осложнений; прогностическая ценность положительного результата составила 0,7 [95% ДИ: 0,64; 0,77], прогностическая ценность отрицательного результата – 0,74 [95% ДИ: 0,49; 0,91]. ОНЛ статистически значимо коррелировало с количеством осложнений ЦП (ρ = 0,5 [95% ДИ: 0,4; 0,59], p < 0,001), увеличение ОНЛ в 2 раза было ассоциировано с увеличением шансов развития большего количества осложнений в среднем в 2,4 [95% ДИ: 2; 3,1] раза (p < 0,001, *рис. 4*).

Среди пациентов с декомпенсированным ЦП нами была выявлена статистически значимая прямая ассоциация между количеством осложнений и ОНЛ (ρ = 0,47 [95% ДИ: 0,35; 0,57], p < 0,001), увеличение количества осложнений было ассоциировано с увеличением ОНЛ в среднем в 1,42 [95% ДИ: 1,29; 1,55] раза (*рис. 5*), медианное значение ОНЛ у пациентов с 1 осложнением составило 2,2 (1,1–3,4), с 2 осложнениями – 2,9 (2,1–4,2),

● ***Рисунок 3.*** Вероятность развития осложнений цирроза печени в зависимости от показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам»

● ***Figure 3.*** Probability of liver cirrhosis complications depending on the value of NLR



с 3 осложнениями – 4 (2,4–6,5), с 4 осложнениями – 6,4 (2,6–10,3), с 5 осложнениями – 8 (7,2–12,1).

Согласно результатам проведенного нами исследования показатель ОНЛ доказал свою прогностическую ценность в развитии осложнений ЦП и их количества. Значение ОНЛ > 2,2 служит прогностическим фактором развития одного осложнения, ОНЛ > 2,9 – прогностический фактор развития 2 осложнений, ОНЛ > 4 прогнозирует развитие 3 осложнений, ОНЛ > 6,4 прогнозирует развитие 4 осложнений, ОНЛ > 8 прогнозирует развитие более 5 осложнений.

Нами была проведена оценка прогностической значимости показателя ОНЛ в развитии летального исхода у пациентов с ЦП. Летальный исход был отмечен в 23 (11,4%) случаях только у пациентов с декомпенсированным ЦП.

Увеличение ОНЛ в 2 раза от принятой в исследовании нормы было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов летального исхода почти в 2,5 раза (в среднем в 2,3 [95% ДИ: 1,6; 3,4] раза, (p < 0,001, *рис. 6*). Медианное ОНЛ у выживших за момент наблюдения пациентов составило 3 (1,74–4,9), среди пациентов с летальным исходом – 8 (4,7–16,4). AUC ОНЛ как фактора прогноза летального исхода составило 0,77 [95% ДИ: 0,65; 0,89]. Значение ОНЛ > 4,5 (оценка по J-статистике Юдена) характеризовалось низкой чувствительностью 0,24 [95% ДИ: 0,15; 0,36], но высокой специфичностью 0,97 [95% ДИ: 0,92; 0,99] в отношении прогнозирования летального исхода, прогностическая ценность положительного результата составила 0,78 [95% ДИ: 0,56; 0,93], прогностическая ценность отрицательного результата – 0,72 [95% ДИ: 0,66; 0,78].

Согласно результатам проведенного нами исследования показатель ОНЛ доказал свою прогностическую ценность в развитии летального исхода. В частности, повышение значения ОНЛ более 4,5, а также кратность его увеличения в 2 раза повышает риск развития летального исхода.

Рисунок 4. Количество осложнений цирроза печени в зависимости от значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам»
Figure 4. The correlation between the number of cirrhosis complications and the value of NLR

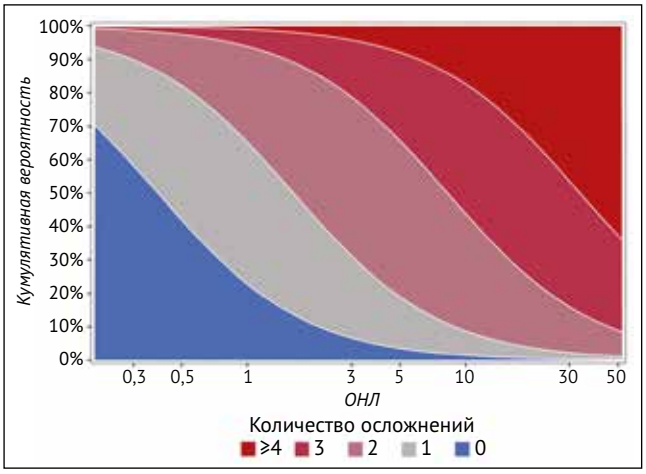
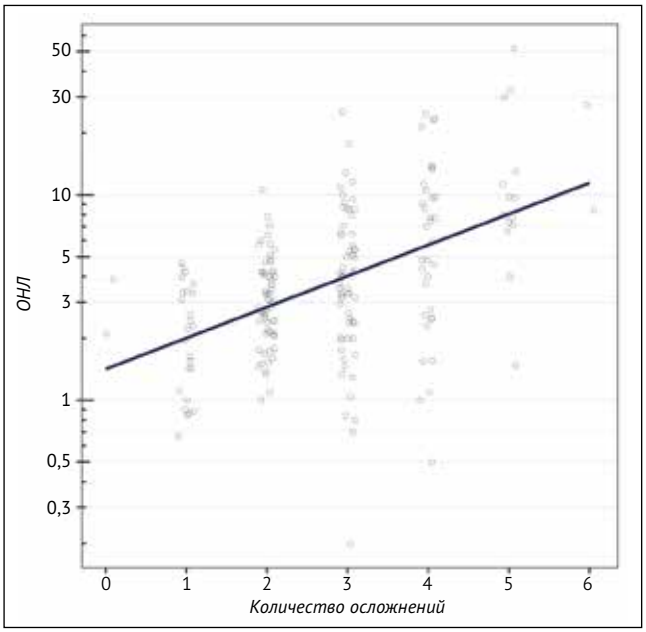


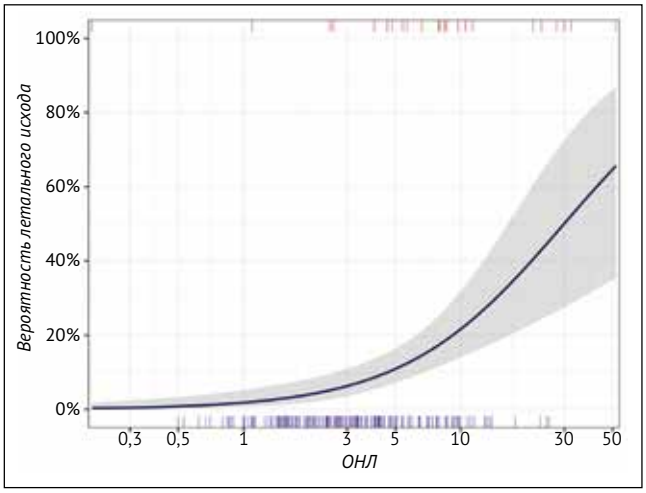
Рисунок 5. Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в зависимости от количества осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом печени
Figure 5. The correlation between the value of NLR and the number of complications in decompensated cirrhosis patients



ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлено, что основной причиной развития ЦП являются хронические вирусные гепатиты В и С и злоупотребление алкоголем, последнее, в свою очередь, также является основной причиной декомпенсации ЦП. При сравнении двух групп по этиологическому фактору обнаружена статистически значимая большая частота алкогольной этиологии среди пациентов с декомпенсированным ЦП. Полученные данные согласуются с общемировой статистикой, согласно которой именно злоупотребление алкоголем является ведущим фактором декомпенсации функции печени [33, 34]. При сравнении по демографическим характеристикам выявлено, что среди пациентов с ЦП преобладали мужчины среднего возраста, что также согласуется с данными

Рисунок 6. Вероятность летального исхода в зависимости от отношения нейтрофилов к лимфоцитам
Figure 6. Probability of death depending on NLR



литературы [25, 35]. Различия по демографическим характеристикам у пациентов с ЦП не влияют на значение показателя ОНЛ. Среди пациентов с ЦП, находившимися на лечении в стационаре, преобладали пациенты класса С по Child-Pugh с медианой значений по шкале MELD 15,9 (11,1–21,2) баллов, что соответствует тяжелому течению заболевания. У пациентов с ЦП наиболее часто встречались такие осложнения, как асцит, печеночная энцефалопатия, желтуха и отеки ($p < 0,001$).

В соответствии с целью настоящей работы нами была изучена возможность использования ОНЛ в качестве предиктора декомпенсации функции печени: прогрессирования портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с ЦП. В частности, оценена прогностическая значимость ОНЛ в риске развития осложнений и летального исхода, а также проведен корреляционный анализ с широко используемыми в клинической практике клинико-прогностическими шкалами Child-Puhg и MELD.

В ходе исследования нами была установлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем показателя ОНЛ и оценкой тяжести ЦП по шкалам Child-Pugh ($p < 0,001$) и MELD ($p < 0,001$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что показатель ОНЛ отражает тяжесть течения ЦП, наряду с общепризнанными в клинической практике клинико-лабораторными шкалами, такими как Child-Pugh и MELD. Это согласуется с провоспалительной теорией развития ЦП. Полученные нами результаты не противоречат результатам других исследований, в которых также продемонстрирована статистически значимая ассоциация показателя ОНЛ со шкалами Child-Pugh и MELD [17, 36].

Особенности иммунной системы пациентов с ЦП делают их восприимчивыми к бактериальным инфекциям. Недавние исследования показали, что госпитализированные пациенты с ЦП и инфекционными осложнениями имеют более тяжелую печеночную энцефалопатию и более склонны к повреждению почек [7]. В другом исследовании авторами была изучена прогностическая ценность показателя ОНЛ в риске развития бактериальных инфекций у пациентов с декомпенсированным ЦП, выявлено пороговое значение данного показателя (выше 4,3), которое ассоциировано с повышенным риском их развития [23]. В нашем исследовании впервые была изучена прогностическая ценность показателя ОНЛ в оценке риска развития различных, не только инфекционных осложнений у пациентов с ЦП, связанных как с декомпенсацией портальной гипертензии, так и печеночной недостаточностью: асцита, печеночной энцефалопатии, желтухи, кровотечений из ВРВПиЖ, периферических отеков, гидроторакса, повреждения почек, включая ГРС, инфекционных осложнений (в т. ч. СБП, инфекций дыхательных путей, мочевой инфекции, ССВО), тромбоза воротной вены. Известно, что возникновение осложнений ЦП и их количество влияют на жизненный прогноз пациента: если у пациента развивается одно осложнение, например кровотечение из ВРВПиЖ, то 5-летний риск смертности составляет 20%, если возникает любое другое осложнение (не кровотечения из ВРВПиЖ), в основном асцит, то риск смерти увеличивается до 30%, у пациента с любой комбинацией более двух клинических осложнений риск летального исхода увеличивается до 88% [37, 38]. Соответственно, в задачу исследования входило изучение возможности применения показателя ОНЛ в качестве предиктора развития осложнений ЦП, их количества и неблагоприятных исходов заболевания, в частности внутригоспитальной летальности. Согласно результатам проведенного нами исследования, показатель ОНЛ доказал свою прогностическую ценность в развитии осложнений ЦП и их количества. В частности, увеличение ОНЛ в два раза от полученной для данного исследования нормы статистически значимо увеличивало риск развития осложнений почти в два раза ($p = 0,003$), также нами был определен пороговый уровень ОНЛ, определяющий риск развития осложнений, и он составил 2,3. Показатель ОНЛ положительно статистически значимо коррелировал и с количеством осложнений, увеличение ОНЛ в 2 раза было ассоциировано с увеличением шансов развития большего количества осложнений почти в 2,5 раза ($p < 0,001$). Если значение ОНЛ пациентов составляет более 2,2, то оно прогнозирует развитие одного осложнения, если более 2,9, то оно прогнозирует развитие 2 осложнений, если более 4, то оно прогнозирует развитие 3 осложнений, если более 6,4, то оно прогнозирует развитие 4 осложнений, если более 8, то оно прогнозирует развитие более 5 осложнений. В клинической практике мы можем ориентироваться на пороговые значения данного показателя и на дельту его увеличения, таким образом, прогнозируя клиническое течение заболевания и его неблагоприятные исходы.

Большее количество осложнений свидетельствует о более тяжелом течении ЦП и увеличивает риск развития летального исхода, поэтому нами была также изучена прогностическая ценность показателя ОНЛ в развитии летального исхода. Ранее в других исследованиях была изучена прогностическая ценность показателя ОНЛ в развитии летального исхода, в частности, в ряде исследований показана его прогностическая ценность в определении краткосрочного, среднесрочного и долгосрочного жизненного прогноза у декомпенсированных пациентов с ЦП [13–16]. В большинстве исследований прогностическая сила данного показателя в развитии летального исхода была сопоставима со шкалой MELD, а в некоторых исследованиях даже превосходила ее [12, 14–16, 20]. В частности, в исследовании A. Kalra et al. изучалась прогностическая ценность ОНЛ в развитии декомпенсации и летального исхода у пациентов с ЦП, имеющих низкий балл по шкале MELD. Было установлено, что значение ОНЛ ⩾ 4 прогнозирует декомпенсацию и летальный исход независимо от стадии MELD и Child-Pugh [11]. В другом исследовании также была продемонстрирована прогностическая ценность показателя ОНЛ в развитии 6-месячной, 1- и 3-летней летальности у пациентов с декомпенсированным ЦП без развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической, превосходящая по своей силе шкалы MELD и MELD-Na [13]. Согласно результатам проведенного нами исследования показатель ОНЛ

доказал свою прогностическую ценность в развитии летального исхода. Увеличение ОНЛ в два раза было статистически значимо ассоциировано с риском развития летального исхода почти в 2,5 раза ($p < 0,001$). Нами было определено и пороговое значение данного показателя в развитии летального исхода, и оно составило 4,5. То есть повышение значения ОНЛ более 4,5, а также кратность его увеличения в 2 раза повышает риск развития летального исхода, тем самым повышение данного показателя как в абсолютном, так и в относительном значении повышает риск развития данного события. Согласно результатам ранее опубликованных исследований, в некоторых из них авторами был также определен пороговый уровень ОНЛ в прогнозировании летального исхода, это значение варьировало в различных исследованиях от 4 до 6. Ограничением исследований, в которых пороговое значение ОНЛ составило более 5, было в том, что выбранные диапазоны значений ОНЛ были основаны, по всей вероятности, на работе KJ. Halazun et al., в которой продемонстрировано, что уровень ОНЛ ⩾ 5 является независимым фактором риска летального исхода у пациентов с колоректальным раком и метастазами в печень [39]. Также в отличие от других исследований нами впервые была изучена и доказана прогностическая сила кратности увеличения данного показателя в прогнозировании внутригоспитальной смертности у пациентов с ЦП.

Показатель ОНЛ служит маркером системного воспаления, которое присуще пациентам с декомпенсированным ЦП. К предрасполагающим факторам можно отнести синдром избыточного бактериального роста и бактериальную транслокацию [7, 40–43]. В ответ на это происходит активация лейкоцитов, продукция провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИФ-у, ИЛ-1в, ИЛ-6, 17, 18 и др.) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ТФР-в и др.) [8, 42–44]. Снижение абсолютного числа лимфоцитов у пациентов с ЦП происходит вследствие атрофии тимуса, секвестрации селезенки, снижения периферической пролиферации лимфоцитов, трофологической недостаточности, последняя очень часто встречается у пациентов с терминальной стадией ЦП [43]. По мере прогрессирования ЦП происходит функциональное истощение врожденного и приобретенного звеньев иммунитета с развитием иммунной толерантности к эндотоксинам, характеризующееся повышением уровня провоспалительных цитокинов и снижением функциональной активности лейкоцитов [43, 45–47].

ВЫВОДЫ

Значение ОНЛ более 2,3 повышает риск развития осложнений у пациентов с ЦП, а значение ОНЛ более 4,5 – риск развития летального исхода. Результаты проведенного исследования демонстрируют прогностическую ценность показателя ОНЛ в развитии осложнений и летального исхода у пациентов с ЦП, что легко применимо в клинической практике и не требует дополнительных экономических затрат.

Поступила / Received 15.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2024
Принята в печать / Accepted 04.04.2024

Список литературы / References

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–231. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013.
2. Хазанов АИ, Некрасова НН. Усовершенствование системы Child-Puhg в целях повышения точности прогноза цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;12(2):16–20. Режим доступа: http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=89506.
Xazanov AI, Nekrasova NN. Improvement of the Child-Puhg system to improve the accuracy of liver cirrhosis prognosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;12(2):16–20. (In Russ.) Available at: http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=89506.
3. Ивашкин ВТ, Федосьина ЕА, Денежкина НВ (ред.). *Резистентный асцит у больных с циррозом печени*. М.: МедПресс-Информ; 2013. 80 с.
4. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310–1324. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024.
5. Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(3):437–445. https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0329.
6. Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: from pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol*. 2015;7(16):1974–1981. https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i16.1974.
7. Масленников РВ, Татаркина МА, Маевская МВ, Павлов ЧС, Жаркова МС, Ивашкин ВТ. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):52–61. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/169/143.
Maslennikov RV, Tatarkina MA, Maevskaya MV, Pavlov ChS, Zharkova MS, Ivashkin VT. The influence of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):52–61. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/169/143.
8. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012;57(6):1336–1348. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.026.
9. Саркарова МР, Маевская МВ. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. *Медицинский совет*. 2022;16(7):60–68. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68.
Sarkarova MR, Maevskaya MV. Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):60–68. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68.
10. Луньков ВД, Маевская МВ, Цветаева ЕК, Мендез АГ, Жаркова МС, Ткаченко ПЕ, Ивашкин ВТ. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;(1):47–61. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
Lunkov VD, Maevskaya MV, Tsvetaeva EK, Mendez AG, Zharkova MS, Tkachenko PE, Ivashkin VT. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;(1):47–61. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.
11. Kalra A, Wedd JP, Bambha KM, Gralla J, Golden-Mason L, Collins C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2017;23(2):155–165. https://doi.org/10.1002/lt.24702.
12. Lin L, Yang F, Wang Y, Su S, Su Z, Jiang X et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol*. 2018;56:58–64. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.007.
13. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Chen Y, Lin Z, Song M et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1413–1426. https://doi.org/10.1111/apt.14046.
14. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):435–441. https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835c2af3.
15. Zhang H, Sun Q, Mao W, Fan J, Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis.

Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:4394650. https://doi.org/10.1155/2016/4394650.
16. Zhang M, Zhang Y, Liu L, Prithweeraj M, Xu H, Wu R et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin: New Serum Biomarkers to Predict the Prognosis of Male Alcoholic Cirrhosis Patients. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7268459. https://doi.org/10.1155/2020/7268459.
17. Chen L, Lou Y, Chen Y, Yang J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure. *Int J Clin Pract*. 2014;68(8):1034–1040. https://doi.org/10.1111/ijcp.12408.
18. Fan Z, EnQiang C, Yao DL, LiBo Y, Hong L, Lang B et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175332. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175332.
19. Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat*. 2014;21(7):499–507. https://doi.org/10.1111/jvh.12160.
20. Sun J, Guo H, Yu X, Zhu H, Zhang X, Yang J et al. A neutrophil-to-lymphocyte ratio-based prognostic model to predict mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):422. https://doi.org/10.1186/s12876-021-02007-w.
21. Cai J, Wang K, Han T, Jiang H. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e13324. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013324.
22. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:146. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0378-z.
23. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Yang NB, Song M, Wang YQ et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clin Chim Acta*. 2017;469:201–207. https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.011.
24. Ивашкин ВТ (ред.). *Болезни печени и желчевыводящих путей*. 2-е изд. М.: Издательский дом «М-Вести»; 2005. 536 с.
25. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Жигалова СБ, Киценко ЕА, Манукьян ГВ и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621/420.
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/621/420.
26. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54(5):718–725. https://doi.org/10.1136/gut.2004.038679.
27. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024.
28. Montagnese S, Rautou P-E, Romero-Gómez M, Larsen FS, Shawcross DL, Thabut D et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807–824. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001.
29. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Цыгин АН, Вишнёва ЕА, Сергеева ТВ и др. *Инфекция мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации*. М.; 2021. 33 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%98%D0%9C%D0%92%D0%9F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0_31.05.2021.pdf.
30. Зайцев АВ, Перепанова ТС, Гвоздев МЮ, Арефьева ОА. *Инфекции мочевыводящих путей*. М.; 2017. Ч. 1. 26 с.
31. Чучалин АГ. *Пульмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 957 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437872.html.
32. Гельфанд БР, Кубышкин ВА, Козлов РС, Хачатрян НН (ред.). *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации*. М.; 2015. 104 с. Режим доступа: https://nasci.ru/?id=3392&download=1.
33. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013;59(1):160–168. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.007.
34. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426–1437.e14379. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042.
35. Ахкубекова ЗА, Боялиева ШТ, Гаева МТ, Канкулова ЗВ, Муртазова ЛА, Урусова КА и др. Клинико-демографическая характеристика больных циррозом печени: региональные особенности. *Трудный пациент*. 2020;18(12);47–49. https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10084.
Axkubekova ZA, Boyalieva ShT, Gaeva MT, Kankulova ZV, Murtazova LA, Urusova KA et al. Clinical and demographic characteristics of patients with liver cirrhosis: regional features. *Trudnyj Pacient*. 2020;18(12);47–49. (In Russ.) https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10084.
36. Sahani S, Das D. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and its Correlation with Child Turcotte Pugh (CTP) Score in Prediciting Severity of Decompensated Liver Cirrhosis. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–12. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443530/.
37. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int*. 2018;12(1):34–43. https://doi.org/10.1007/s12072-017-9808-z.
38. Tonon M, D'Ambrosio R, Calvino V, Tosetti G, Barone A, Incicco S et al. A new clinical and prognostic characterization of the patterns of decompensation of cirrhosis. *J Hepatol*. 2024;80(4):603–609. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.12.005.
39. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1):55–60. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.02.014.
40. Жаркова МС, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(5):56–63. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/169/143.
Zharkova MS, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(5):56–63. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/169/143.
41. Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(2):396–407. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012.
42. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–2554. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2542.
43. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385–1396. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010.
44. Attar BM, Moore CM, George M, Ion-Nedelcu N, Turbay R, Zachariah A et al. Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World J Gastroenterol*. 2014;20(9):2374–2382. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2374.
45. Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2564–2577. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2564.
46. Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: what is unique about the liver. *J Autoimmun*. 2010;34(1):1–6. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.08.008.
47. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-StranghÖner A, Vidacek D, Siewert E et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol*. 2005;42(2):195–201. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.10.019.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.В. Маевская, М.Р. Саркарова**
Концепция и дизайн исследования – **М.В. Маевская, М.Р. Саркарова**
Написание текста – **М.Р. Саркарова**
Сбор и обработка материала – **М.Р. Саркарова**
Обзор литературы – **М.В. Маевская, М.Р. Саркарова**
Анализ материала – **М.В. Маевская, М.Р. Саркарова**
Статистическая обработка – **М.Р. Саркарова**
Редактирование – **М.В. Маевская, М.Р. Саркарова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Маевская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova**
Study concept and design – **Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova**
Text development – **Medina R. Sarkarova**
Collection and processing of material – **Medina R. Sarkarova**
Literature review – **Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova**
Material analysis – **Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova**
Statistical processing – **Medina R. Sarkarova**
Editing – **Marina V. Maevskaya, Medina R. Sarkarova**
Approval of the final version of the article – **Marina V. Maevskaya**

Информация об авторах:

Саркарова Медина Рамидиновна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1; ассистент кафедры факультетской терапии, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, Площадь Ленина, д. 1; medsar88@mail.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. Погодинская, д. 1, корп. 1; liver.orc@mail.ru

Information about the authors:

Medina R. Sarkarova, Postgraduate Student of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; Assistant of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; medsar88@mail.ru

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-212

Обзорная статья / Review article

«Темная и светлая стороны» синдрома Жильбера

Е.Ю. Плотникова✉, https://orcid.org/0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru
М.Н. Синькова, https://orcid.org/0000-0001-7604-5481, margov@inbox.ru
Л.К. Исаков, https://orcid.org/0000-0003-0487-3880, isakovy@inbox.ru
Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме
Синдром Жильбера, также известный как доброкачественная гипербилирубинемия, был описан более 100 лет назад. Обычно его считают физиологическим отклонением, характеризующимся умеренным повышением системного уровня неконъюгированного билирубина при отсутствии какого-либо основного заболевания печени или явного гемолиза эритроцитов. Молекулярная основа синдрома Жильбера лежит в нарушении конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, которая опосредуется специфическим печеночным ферментом, называемым билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1А1, в результате образуется диглюкуронид билирубина. У пациентов с синдромом Жильбера нарушен клиренс различных ксенобиотиков, которые не являются субстратами глюкуронозилирования; их подробный перечень приведен в статье. При этом усталость, астения и различные нечетко определенные диспептические жалобы, приписываемые синдрому Жильбера в прошлом, больше не считаются частью этого состояния, в этих случаях необходима правильная оценка возможных причин. После повторного открытия мощного антиоксидантного действия билирубина в конце 1980-х годов, а также множественных внутриклеточных сигнальных путей, на которые влияет билирубин, постоянно растет количество данных, свидетельствующих о том, что людям с синдромом Жильбера может быть полезна легкая гипербилирубинемия, и они фактически защищены от развития широкого спектра «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, аутоиммунные или нейродегенеративные заболевания. Синдром Жильбера определяется фенотипически, а не в соответствии с предрасполагающими генетическими маркерами как повышение концентрации свободного билирубина в сыворотке крови выше верхней границы нормы без лабораторных признаков гемолиза или поражения печени. В настоящем обзоре анализируется современное состояние медицинских знаний с учетом недавних открытий в этой быстро развивающейся области, а также их возможное клиническое значение и предлагается новый взгляд на это состояние.

Ключевые слова: неконъюгированный билирубин, желтуха, гипербилирубинемия, билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1А1, метаболический синдром

Для цитирования: Плотникова ЕЮ, Синькова МН, Исаков ЛК. «Темная и светлая стороны» синдрома Жильбера. *Медицинский совет*. 2024;18(8):76–80. https://doi.org/10.21518/ms2024-212.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

“Dark and bright sides” of Gilbert’s syndrome

Ekaterina Yu. Plotnikova✉, https://orcid.org/0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru
Margarita N. Sinkova, https://orcid.org/0000-0001-7604-5481, margov@inbox.ru
Leonid K. Isakov, https://orcid.org/0000-0003-0487-3880, isakovy@inbox.ru
Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract
Gilbert’s syndrome, also known as benign hyperbilirubinemia, was described more than 100 years ago. It has usually been considered a physiological abnormality characterized by a mild elevation of the systemic level of unconjugated bilirubin, in the absence of any underlying liver or overt RBC hemolysis. The molecular basis of Gilbert’s syndrome lies in the impairment of the conjugation of bilirubin with glucuronic acid in the hepatocytes, which is mediated by a specific hepatic enzyme named bilirubin-UDP-glucuronosyl transferase 1A1 that forms bilirubin diglucuronoside. Clearance of various xenobiotics, which are not substrates for glucuronosylation, is impaired in patients with Gilbert’s syndrome; their detailed list is provided in the article. Fatigue, asthenia, and various vaguely defined dyspeptic complaints attributed to Gilbert’s syndrome in the past are no longer considered a part of this condition, and proper evaluation of possible causes is required in these cases. Since the re-discovery of the potent antioxidant effects of bilirubin in the late 1980s, as well as the multiple intracellular signalling pathways affected by bilirubin, an ever-increasing body of evidence suggests that individuals with Gilbert’s syndrome may benefit from the mild hyperbilirubinemia and are actually protected from the development of a wide range of “diseases of civilization”, such as cardiovascular diseases, certain cancers, and autoimmune or neurodegenerative diseases. Gilbert’s syndrome is defined phenotypically, and therefore not according to predisposing genetic markers, as the elevation of serum unconjugated bilirubin concentration above the upper limit of normal, with no laboratory signs of hemolysis or liver damage. This review analyses the current state of medical knowledge given recent discoveries in this rapidly developing field, as well as their possible clinical significance, and provides a new perspective on this condition.

© Плотникова ЕЮ, Синькова МН, Исаков ЛК, 2024

Keywords: unconjugated bilirubin, jaundice, hyperbilirubinemia, bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase 1A1, metabolic syndrome

For citation: Plotnikova EYu, Sinkova MN, Isakov LK. "Dark and bright sides" of Gilbert's syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):76–80. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-212.

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

ВВЕДЕНИЕ

Первоначальное название этого состояния – La cholemie simple familiale – впервые было описано Жильбером, Кастанем и Леребулле еще в 1900 г. как бессимптомное повышение уровня несвязанного билирубина при отсутствии гемолитических заболеваний. В последующие годы его изучали несколько известных врачей, в т. ч. голландский биохимик ван ден Берг (который разработал метод типирования билирубина сыворотки/плазмы, до сих пор используемый в клинической биохимии) и датский врач Йенс Эйнар Меуленграхт (в честь которого был впервые описан в немецкой литературе синдром Жильбера – Меуленграхта) [1]. С 1900 г. для этого клинического состояния было предложено множество названий, включая перемежающуюся желтуху юношей, наследственную негемолитическую билирубинемию, семейную негемолитическую желтуху и конституциональную дисфункцию печени. От всех этих названий сегодня уже отказались, а синдром Жильбера (или доброкачественная гипербилирубинемия) – единственное название, которое используется для этого состояния.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДЕЛЫ СЫВОРОТОЧНОГО БИЛИРУБИНА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Синдром Жильбера определяется фенотипически, а не в соответствии с предрасполагающими генетическими маркерами как повышение концентрации свободного билирубина в сыворотке крови выше верхней границы нормы без лабораторных признаков гемолиза или поражения печени [2]. В российских источниках по лабораторной диагностике нормальное содержание общего билирубина (bilT) в плазме крови составляет 8,6–20,4 мкмоль/л. Он же, в свою очередь, состоит из двух фракций – непрямого, или свободного, билирубина (норма до 15,5 мкмоль/л или до 75% от количества общего билирубина) и прямого (bilD), или связанного (до 5 мкмоль/л, что составляет не более 25%)[1]. Согласно данным Клинического руководства по лабораторным исследованиям Титца, физиологические значения сывороточного билирубина у населения в целом находятся в широком диапазоне 3,4–20,5 мкмоль/л (0,2–1,2 мг/дл) [3]. Таким образом, концентрация билирубина 20,4 мкмоль/л обычно используется в качестве общепринятого порогового значения, позволяющего отличить лиц с синдромом Жильбера от «нормобилирубинемической» популяции. Синдром Жильбера в популяции диагностируется у 2,5–10% человек [4]. Важно, что на концентрацию билирубина в сыворотке крови влияют пол, возраст и этническая принадлежность, и это лишь наиболее важные факторы, которые следует учитывать при оценке референтных интервалов концентрации билирубина в общей популяции [5]. Следовательно, поскольку имеются существенные различия в физиологических концентрациях билирубина в сыворотке между мужчинами и женщинами, независимые физиологические диапазоны должны быть восстановлены для каждого пола (и для разных этнических групп), включая более низкое диагностическое пороговое значение для синдрома Жильбера у женщин [6].

Молекулярная основа синдрома Жильбера лежит в нарушении конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, которая опосредуется специфическим печеночным ферментом, называемым билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1, в результате образуется диглюкуронид билирубина. В полногеномных ассоциативных исследованиях было обнаружено, что ген *UGT1A1* является основным геном, контролирующим внутрисосудистый уровень билирубина [7, 8]. Соответственно, специфические мутации в гене *UGT1A1* ответственны за проявление легкой неконъюгированной хронической гипербилирубинемии (синдром Жильбера). UGT1A1 является высокополиморфным: на данный момент идентифицировано более 150 аллельных генотипов. У большинства европеоидов синдром Жильбера связан с полиморфизмом UGT1A1*28, существенно снижающим глюкуронозилирование билирубина. Важно отметить, что пенетрантность UGT1A1*28 гомозиготной мутации является неполной из-за взаимодействия с другими генами и возможных посттрансляционных модификаций определенных участков промотора гена *UGT1A1*, это объясняет межиндивидуальную вариабельность экспрессии гена *UGT1A1*. Интересно отметить, что частота генотипа UGT1A1*28 сопоставима у мужчин и женщин. Следовательно, считается, что более низкие концентрации билирубина в сыворотке у женщин обусловлены модуляцией активности UGT1A1 половыми стероидами или зависящими от пола вариациями пенетрантности гена *UGT1A1* [9]. Важно отметить, что синдром Жильбера является фенотипическим диагнозом и что гомозиготность UGT1A1*28 является лишь предрасполагающим фактором. Следовательно, молекулярное тестирование не должно использоваться для подтверждения диагноза или переопределения диагностических критериев синдрома Жильбера, поскольку оно может ввести в заблуждение [3].

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Синдром Жильбера проявляется как легкая неконъюгированная бессимптомная гипербилирубинемия, обычно обнаруживаемая у молодых людей во время рутинных лабораторных осмотров или после интеркуррентного заболевания. Диагноз обычно ставится методом исключения, т. е. путем исключения других причин гипербилирубинемии. У лиц с изолированной бессимптомной

[1] https://meduniver.com/Medical/profilaktika/bilirubin_v_norme.html MedUniver.

неконъюгированной гипербилирубинемией (обычно 17–70 мкмоль/л [1–4 мг/дл]) необходимо тщательно собрать анамнез, включая анализ предыдущих лабораторных записей (часто показывающих периодическую неконъюгированную гипербилирубинемию), применение ксенобиотиков и семейный анамнез (синдром Жильбера часто встречается у членов семьи). За этим следует физическое и лабораторное обследование с целью выявления гемолитического или хронического заболевания печени, исследование общего анализа крови (явный гемолиз исключается при количестве ретикулоцитов < 1,5% и отрицательном тесте Кумбса), активности ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтранспептидаза) вместе с УЗИ печени в отдельных случаях, когда сосуществуют структурные заболевания печени или спленомегалия (возможная причина гемолиза). Когда результаты этих исследований в норме, человека следует повторно обследовать через 6–12 мес. Если не появляются ни симптомы поражения печени, ни новые гематологические или биохимические отклонения, ставят диагноз «Синдром Жильбера». Диагноз, основанный на таком консервативном медицинском подходе, редко требует пересмотра. Поскольку распространенность повышенной активности ферментов печени в общей популяции варьируется от 10 до 20%, синдром Жильбера может быть коморбиден с каким-либо другим заболеванием печени. В этих случаях необходимо тщательное и детальное изучение возможных причин изменения функциональных проб печени, а лечение/последующее наблюдение зависит от конкретного заболевания печени. Некоторые тесты, используемые в прошлом для диагностики синдрома Жильбера, такие как тощаковые, применение никотиновой кислоты, фенобарбитала, рифампицина, в настоящее время считаются устаревшими. Биопсия печени не требуется. Генетическое тестирование предназначено для дифференциальной диагностики синдрома Жильбера с синдромом Криглера – Найяра 2-го типа (более тяжелая наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия [>100 мкмоль/л/6 мг/дл]), что важно для семейного консультирования или при рассмотрении возможности лечения [3].

«ТЕМНАЯ СТОРОНА» СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Усталость, астения и различные нечетко определенные диспептические жалобы, приписываемые синдрому Жильбера в прошлом, больше не считаются частью этого состояния, в этих случаях необходима правильная оценка возможных причин. Хотя синдром Жильбера, как правило, доброкачественный, необходимо учитывать ряд присущих ему клинических состояний. Наряду с увеличением распространенности пигментной желчнокаменной болезни при синдроме Жильбера, также повышается риск токсичности некоторых медикаментов. Обострение синдрома Жильбера можно спровоцировать с помощью препаратов, которые подавляют экспрессию гена *UGT1A1* или действуют как субстраты, конкурирующие с билирубином за фермент билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1. В обоих случаях биотрансформация ксенобиотиков может быть нарушена, что приводит к потенциально токсичным побочным эффектам. Типичные примеры таких препаратов включают иринотекан (ингибитор топоизомеразы 1, используемый у пациентов с раком толстой кишки) и атазанавир (противовирусное средство, применяемое для лечения ВИЧ-инфекции) [10]. Однако список препаратов и других соединений, влияющих на активность UGT1A1, гораздо длиннее, и эту ингибирующую активность UGT1A1 следует учитывать в клинических условиях. К ним относятся: противораковые препараты (иринотекан), противовирусные средства (атазанавир, индинавир), ингибиторы тирозинкиназы (регорафениб, сорафениб, лапатиниб, нилотиниб, сунитиниб, пазопаниб), НПВП (ибупрофен, кетопрофен), статины (симвастатин, аторвастатин, церивастатин), другие гиполипидемические средства (эзетимиб), ацетаминофен, оксазепам, лоразепам, этинилэстрадиол, циклоспорин А, рифампицин, бупренорфин, тоцилизумаб, траниласт. Гипербилирубинемию, индуцированную различными ксенобиотиками, которую часто рассматривают как побочный эффект или даже признак лекарственного поражения печени, следует расценивать как признак замедленной биотрансформации препарата со всеми возможными клиническими последствиями, как это описано для противосудорожного препарата ламотриджина или парацетамола [10, 11]. Также могут привести к нарушению конъюгации билирубина при синдроме Жильбера и природные соединения, такие как силимариновые флавонолигнаны, кверцетин, галлат эпигаллокатехина, эхинацея, пальметто сереноя, японские и китайские травы (кампо, дайо, канзо, кайхи или огон), валериана, экстракты хмеля [10, 12, 13]. В связи с этим Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США теперь рекомендуют изучать ингибирование UGT1A1 при тестировании новых лекарств[2]. У пациентов с синдромом Жильбера нарушен клиренс различных ксенобиотиков (которые не являются субстратами глюкуронозилирования), таких как противодиабетический препарат толбутамид, который конкурирует с билирубином за места связывания глутатион-S-трансферазы. Кроме того, при синдроме Жильбера нарушен клиренс желчных кислот, таких как урсодезоксихолевая кислота, и было обнаружено, что урсодезоксихолевая кислота значительно увеличивает концентрацию билирубина в сыворотке, что указывает на дисфункциональное поглощение билирубина печенью [14]. Учитывая эндокринные и метаболические эффекты желчных кислот, эти изменения также могут иметь клиническое значение [15].

«СВЕТЛАЯ СТОРОНА» СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

Преимущества, связанные с умеренным повышением концентрации непрямого билирубина в сыворотке, перевешивают негативные эффекты, указанные выше. Наиболее выраженным полезным эффектом является защита от атеросклеротических заболеваний, что доказано многочисленными исследованиями [16]. Однако спектр заболеваний,

[2] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf.

на которые благотворно влияет небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке, гораздо шире и охватывает большинство «болезней цивилизации», включая метаболические (такие как избыточный вес и ожирение, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, диабет), онкологические, воспалительные, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания (такие как воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, шизофрения, рассеянный склероз, остеопороз или преэклампсия) [6, 17].

Интересно, что синдром Жильбера связан со снижением склонности к набору жира в более позднем возрасте [18, 19]. Лица с синдромом Жильбера в более молодой возрастной группе имеют более низкий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с контрольной группой (22,5 против 23,5 кг/м^2), в то время как разница в старшей возрастной группе намного выше (23,8 против 27,2 кг/м^2). Соответственно, среднее содержание жира в организме у пожилых людей с синдромом Жильбера существенно ниже, чем у контрольной группы того же возраста [19]. Более высокие уровни билирубина в плазме связаны с лучшей чувствительностью к инсулину и более низким риском метаболического синдрома и диабета 2-го типа независимо от ИМТ [20, 21]. То же самое справедливо и для защитной роли билирубина в развитии сосудистых диабетических осложнений [22]. Несмотря на то что билирубин помогает поддерживать чувствительность адипоцитов к инсулину (что теоретически должно приводить к поддержанию жировой ткани), он уменьшает ожирение, скорее всего, из-за его роли в предотвращении чувствительности гипоталамуса к лептину путем ингибирования активации микроглии [19]. Все эти факты могут объяснить более значительные положительные метаболические эффекты билирубина у людей с синдромом Жильбера старшего возраста, а также объяснить снижение общей смертности и увеличение продолжительности жизни людей с синдромом Жильбера [23, 24].

Помимо риска нарушения биотрансформации ксенобиотиков, практически нет оснований называть людей с синдромом Жильбера «пациентами», рекомендовать им диетические ограничения или снизить физическую активность [25]. Напротив, синдром Жильбера чаще встречается среди элитных спортсменов, которые обычно имеют более высокие концентрации билирубина в сыворотке крови по сравнению с населением в целом [26], что предрасполагает их к лучшей физической работоспособности [27]. Примечательно, что люди с синдромом Жильбера имеют более высокий уровень гемоглобина и более низкие маркеры активации иммунной системы, такие как лейкоциты и тромбоциты, все факторы, которые могут способствовать лучшей переносимости напряженных физических упражнений [28, 29].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

В России не существует клинических рекомендаций по ведению синдрома Жильбера. В небольшом количестве разрозненных научных статей и рекламных интернет-страниц при обострении синдрома Жильбера рекомендуется полноценное, калорийное питание с достаточным содержанием жиров. Запрещается употребление алкоголя, следует избегать эмоциональных и физических перегрузок, а также приема лекарственных препаратов, способных индуцировать желтуху (перечень см. выше). При частых эпизодах гипербилирубинемии для лечения больных с синдромом Жильбера применяют фенобарбитал, который назначают по 0,05–0,1 г 2–3 раза в день в течение 1–2 нед. Фенобарбитал входит в состав комбинированных препаратов Корвалол и Валокордин, их можно применять по 20–25 капель 3 раза в сутки до снижения уровня непрямого билирубина. Обычно через 7–10 дней уровень билирубина в крови снижается до нормы[3]. Также для купирования симптомов заболевания можно применять кордиамин по 30–40 капель 2–3 раза в сутки на протяжении недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, желтуха при синдроме Жильбера не повреждает печень и не вызывает осложнений, поэтому специального лечения не существует. Большинство людей справляются с этим заболеванием, проявляя особую заботу о себе во время болезни или стресса, чтобы их организм мог быстрее восстановиться. Эпизоды желтухи обычно кратковременны и не увеличивают риск других серьезных заболеваний.

Поступила / Received 05.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024
Принята в печать / Accepted 15.03.2024

[3] https://www.gepatit.ru/jilber.

Список литературы / References

1. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):555–571. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.007.
2. Vítek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? *Arch Biochem Biophys*. 2019;672:108062. https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108062.
3. Vítek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *J Hepatol*. 2023;79(4):1049–1055. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.004.
4. Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, Terrault NA. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Elsevier; 2017. 1072 p.
5. Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res*. 2021;90(2):277–283. https://doi.org/10.1038/s41390-021-01546-y.
6. Vitek L, Hinds TD Jr, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med*. 2023;29(4):315–328. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.007.
7. Coltell O, Asensio EM, Sorlí JV, Barragán R, Fernández-Carrión R, Portolés O et al. Genome-Wide Association Study (GWAS) on Bilirubin Concentrations in Subjects with Metabolic Syndrome: Sex-Specific GWAS Analysis and Gene-Diet Interactions in a Mediterranean Population. *Nutrients*. 2019;11(1):90. https://doi.org/10.3390/nu11010090.
8. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Barragán R, González JI, Giménez-Alba IM et al. Combined Effects of UGT1A1 and SLCO1B1 Variants on Chinese Adult Mild Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Front Genet*. 2019;10:1073. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01073.
9. Vítek L, Tiribelli C. Bilirubin: The yellow hormone? *J Hepatol*. 2021;75(6):1485–1490. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.010.
10. Vitek L, Bellarosa C, Tiribelli C. Induction of Mild Hyperbilirubinemia: Hype or Real Therapeutic Opportunity? *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(3):568–575. https://doi.org/10.1002/cpt.1341.
11. Lv X, Xia Y, Finel M, Wu J, Ge G, Yang L. Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(2):258–278. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.005.

12. Šuk J, Jašprová J, Biedermann D, Petrásková L, Valentová K, Křen V et al. Isolated silymarin flavonoids increase systemic and hepatic bilirubin concentrations and lower lipoperoxidation in mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6026902. https://doi.org/10.1155/2019/6026902.
13. Liu XY, Lv X, Wang P, Ai CZ, Zhou QH, Finel M et al. Inhibition of UGT1A1 by natural and synthetic flavonoids. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:653–661. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.171.
14. He YJ, Zhang W, Tu JH, Kirchheiner J, Chen Y, Guo D et al. Hepatic nuclear factor 1alpha inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(8):1453–1456. https://doi.org/10.1124/dmd.108.020503.
15. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:175–200. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124344.
16. Vítek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. *Physiol Res*. 2017;66(1):11–20. https://doi.org/10.33549/physiolres.933581.
17. Vítek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? *Arch Biochem Biophys*. 2019;672:108062. https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108062.
18. Seyed Khoei N, Grindel A, Wallner M, Mölzer C, Doberer D, Marculescu R et al. Mild hyperbilirubinaemia as an endogenous mitigator of overweight and obesity: Implications for improved metabolic health. *Atherosclerosis*. 2018;269:306–311. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.021.
19. DiNicolantonio JJ, McCarty M, OKeefe J. Does elevated bilirubin aid weight control by preventing development of hypothalamic leptin resistance? *Open Heart*. 2019;6(1):e000897. https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000897.
20. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. *Open Heart*. 2018;5(2):e000914. https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000914.
21. Petrtýl J, Dvořák K, Stříteský J, Leníček M, Jirásková A, Šmíd V et al. Association of Serum Bilirubin and Functional Variants of Heme Oxygenase 1 and Bilirubin UDP-Glucuronosyl Transferase Genes in Czech Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(12):2000. https://doi.org/10.3390/antiox10122000.
22. Bianco A, Tiribelli C, Bellarosa C. Translational Approach to the Protective Effect of Bilirubin in Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2022;10(3):696. https://doi.org/10.3390/biomedicines10030696.
23. Vitek L, Hubacek JA, Pajak A, Doryńska A, Kozela M, Eremiasova L et al. Association between plasma bilirubin and mortality. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):379–385. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.02.001.
24. Chmielewski P, Strzelec B, Chmielowiec J, Chmielowiec K, Borysławski K. Association of serum bilirubin with longevity: evidence from a retrospective longitudinal study and cross-sectional data. *Anthropol Rev*. 2017;80(4):335–348. https://doi.org/10.1515/anre-2017-0024.
25. Toth CCZ. Gilbert's syndrome sucessfully treated with the paleolithic ketogenic diet. *Am J Med Case Rep*. 2015;3:117–120. https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-4-9.
26. Woronyczová J, Nováková M, Leníček M, Bátovský M, Bolek E, Cífková R, Vítek L. Serum Bilirubin Concentrations and the Prevalence of Gilbert Syndrome in Elite Athletes. *Sports Med Open*. 2022;8(1):84. https://doi.org/10.1186/s40798-022-00463-6.
27. Flack KD, Vítek L, Fry CS, Stec DE, Hinds TDJr. Cutting edge concepts: Does bilirubin enhance exercise performance? *Front Sports Act Living*. 2023;4:1040687. https://doi.org/10.3389/fspor.2022.1040687.
28. Buyukasik Y, Akman U, Buyukasik NS, Goker H, Kilicarslan A, Shorbagi AI et al. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci*. 2008;335(2):115–159. https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318142be0d.
29. Kundur AR, Santhakumar AB, Bulmer AC, Singh I. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome. *Platelets*. 2017;28(8):779–785. https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1280146.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.Ю. Плотникова**
Концепция и дизайн исследования – **Е.Ю. Плотникова**
Написание текста – **Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков**
Сбор и обработка материала – **Е.Ю. Плотникова**
Обзор литературы – **Е.Ю. Плотникова**
Анализ материала – **Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков**
Статистическая обработка – **Е.Ю. Плотникова**
Редактирование – **Е.Ю. Плотникова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.Ю. Плотникова, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Study concept and design – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Text development – **Ekaterina Yu. Plotnikova, Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov**
Collection and processing of material – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Literature review – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Material analysis – **Ekaterina Yu. Plotnikova, Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov**
Statistical processing – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Editing – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Approval of the final version of the article – **Ekaterina Yu. Plotnikova, Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov**

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru
Синькова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; margov@inbox.ru
Исаков Леонид Константинович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; isakovy@inbox.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru
Margarita N. Sinkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; margov@inbox.ru
Leonid K. Isakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; isakovy@inbox.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-191

Оригинальная статья / Original article

Клинический опыт применения препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии хронического гепатита С с выраженным фиброзом печени

Д.Ю. Константинов[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6177-8487, d.u.konstantinov@samsmu.ru
Л.Л. Попова[1], https://orcid.org/0000-0001-6471-6276, l.l.popova@samsmu.ru
С.Ю. Васильев[1], https://orcid.org/0000-0002-2791-705X, s.yu.vasilev@samsmu.ru
М.А. Попилов[2], https://orcid.org/0000-0001-8786-8635, popilovmih@mail.ru
[1] Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89
[2] АО «Полисорб»; 456652, Россия, Челябинская обл., Копейск, ул. Томская, д. 2

Резюме
Введение. Нарушение метаболических процессов в желудочно-кишечном тракте у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) ведет к накоплению токсических продуктов обмена в кишечнике, отрицательно влияющих как на баланс микробиоты, так и на функциональное состояние гепатоцитов. Сорбция токсинов, выделяемых условно-патогенными анаэробными бактериями, способствует восстановлению популяции бифидо- и лактобактерий, что благоприятно отражается на функциональном состоянии печени.
Цель. Оценить клинико-лабораторную эффективность и безопасность препарата Полисорб в составе комплексной патогенетической терапии у больных ХГС с выраженным фиброзом печени.
Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента с ХГС в стадии выраженного фиброза печени (F3 по METAVIR) обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, не получающие противовирусную терапию. В группе исследования патогенетическая терапия была дополнена препаратом Полисорб. Клинико-лабораторные показатели оценивались до начала и после окончания курса лечения. Изучение микробиоты кишечника проводилось с помощью определения концентрации летучих жирных кислот (ЛЖК) в содержимом кишечника: уксусной, пропионовой, масляной, суммарному содержанию изоС4 + изоС5 + изоС6 и величине анаэробного индекса методом газо-жидкостной хроматографии (хроматограф «Цвет 100», Россия).
Результаты и обсуждение. Комплексная патогенетическая терапия больных ХГС (F3), включающая энтеросорбент Полисорб, повышает эффективность лечения по клиническим синдромам: правого подреберья на 35,8%, астеновегетативному – на 13,6%, диспепсическому – от 8 до 22,5% (по отдельным симптомам), холестатическому – на 8%, а также улучшает биохимические показатели функции печени: ЩФ, p = 0,060; ГГТП, p = 0,014 и стабилизирует состав микробиоты, повышая суммарный уровень ЛЖК (p < 0,05), преимущественно за счет нормализации значений уксусной кислоты, улучшения анаэробного индекса: до лечения – -0,858 ± 0,152, после – -0,601 ± 0,163 (p < 0,05).
Заключение. Включение препарата Полисорб в патогенетическую терапию больных ХГС (F3) способствует стабилизации состава микробиоты, при этом побочных и нежелательных явлений не зарегистрировано.

Ключевые слова: гепатит, лечение, холестаз, дисбактериоз, короткоцепочечные жирные кислоты

Для цитирования: Константинов ДЮ, Попова ЛЛ, Васильев СЮ, Попилов МА. Клинический опыт применения препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии хронического гепатита С с выраженным фиброзом печени. *Медицинский совет*. 2024;18(8):82–88. https://doi.org/10.21518/ms2024-191.

Конфликт интересов: Константинов Д.Ю., Попова Л.Л., Васильев С.Ю. заявляют об отсутствии конфликта интересов; Попилов М.А. – генеральный директор АО «Полисорб». Это никак не повлияло на результаты и выводы исследования.

Clinical experience of using Polysorb in complex pathogenetic therapy of chronic hepatitis C with severe liver fibrosis

Dmitrii Yu. Konstantinov[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-6177-8487, d.u.konstantinov@samsmu.ru
Larisa L. Popova[1], https://orcid.org/0000-0001-6471-6276, l.l.popova@samsmu.ru
Sergey Yu. Vasilev[1], https://orcid.org/0000-0002-2791-705X, s.yu.vasilev@samsmu.ru
Mikhail A. Popilov [2], https://orcid.org/0000-0001-8786-8635, popilovmih@mail.ru
[1] Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia
[2] JSC "Polysorb"; 2, Tomskaya St, Kopeysk, Chelyabinsk Region, 456652, Russia

Abstract
Introduction. Violation of metabolic processes in the gastrointestinal tract in patients with chronic hepatitis C (HCV) leads to the accumulation of toxic metabolic products in the intestine, negatively affecting both the balance of the microbiota and the functional state of hepatocytes. The sorption of toxins released by opportunistic anaerobic bacteria contributes to the restoration of the population of bifidobacteria and lactobacilli, which has a beneficial effect on the functional state of the liver.

© Константинов ДЮ, Попова ЛЛ, Васильев СЮ, Попилов МА, 2024

Aim. To evaluate the clinical and laboratory efficacy and safety of Polysorb as part of complex pathogenetic therapy in patients with HCV with severe liver fibrosis.
Materials and methods. The study included 62 patients with HCV in the stage of severe liver fibrosis (F3 according to METAVIR) of both sexes aged 18 to 65 years who were not receiving antiviral therapy. In the study group, pathogenetic therapy was supplemented with Polysorb. Clinical and laboratory parameters were evaluated before and after the course of treatment. The study of the intestinal microbiota was carried out by determining the concentration of volatile fatty acids (VFA) in the intestinal contents: acetic, propionic, butyric, the total content of isoC4 + isoC5 + isoC6 and the value of the anaerobic index by gas-liquid chromatography (chromatograph "Tsvet 100", Russia).
Results and discussion. Complex pathogenetic therapy of patients with HCV (F3), including the enterosorbent Polysorb, increases the effectiveness of treatment for clinical syndromes: right hypochondrium by 35.8%, asthenovegetative – by 13.6%, dyspeptic – from 8 to 22.5% (according to individual symptoms), cholestatic – by 8%, and also improves the biochemical parameters of liver function: $p = 0.060$; GGTP, $p = 0.014$ and it helps to stabilize the composition of the microbiota, increasing the total level of LVH ($p < 0.05$), mainly due to normalization of acetic acid values, improvement of the anaerobic index: before treatment -0.858 ± 0.152, after -0.601 ± 0.163 ($p < 0.05$).
Conclusion. The inclusion of Polysorb in the pathogenetic therapy of patients with HCV (F3) helps to stabilize the composition of the microbiota, while no side effects or adverse events have been recorded.

Keywords: hepatitis, treatment, cholestasis, dysbiosis, short-chain fatty acids

For citation: Konstantinov DY, Popova LL, Vasiliev SY, Popilov MA. Clinical experience of using Polysorb in complex pathogenetic therapy of chronic hepatitis C with severe liver fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):82–88. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-191.

Conflicts of interest: D.Y. Konstantinov, L.L. Popova, S.Y. Vasiliev declare no conflict of interest. M.A. Popilov, General director, Polisorb JSC. This did not in any way affect the results and conclusions of the study.

ВВЕДЕНИЕ

Естественное течение хронического гепатита С (ХГС) без своевременной противовирусной терапии (ПВТ) приводит не только к прогрессированию фиброза печени с последующим формированием цирроза, но и к нарушению процессов пищеварения, связанных в том числе с изменением микробной экологии желудочно-кишечного тракта [1–4].

Нарушение метаболических процессов в желудочно-кишечном тракте, доказанное у больных ХГС, ведет к накоплению токсических продуктов обмена в кишечнике, отрицательно влияющих как на баланс микробиоты, так и на функциональное состояние гепатоцитов [5–9]. Этому способствуют возникающие нарушения в энтерогепатической циркуляции желчных кислот – важном звене стабилизации процесса переваривания. Большинство микроорганизмов деконъюгируют желчные кислоты с образованием токсичных эндогенных солей желчных кислот, которые всасываясь, активируют порочный круг взаимного отягощения работы печени и кишечника [10–12].

Известно, что препараты патогенетической направленности, используемые в лечении больных ХГС, не обладающие антимикробным действием, опосредованно оказывают влияние на микробиоту кишечника [13–15]. Результаты научных исследований последних лет показывают перспективу методов эфферентной терапии в области детоксикации организма и коррекции микробиоты [16–20]. Сорбция токсинов, выделяемых условно-патогенными анаэробными бактериями, способствует восстановлению популяции бифидо- и лактобактерий, а также приэпителиального защитного слоя кишечника [21–23]. Связывание токсических метаболитов улучшает не только работу кишечника, но и функциональное состояние печени, что особенно ценно при лечении больных ХГС [24].

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности и безопасности российского препарата Полисорб в комплексной патогенетической терапии ХГС [25].

Цель – оценить клинико-лабораторную эффективность и безопасность препарата Полисорб в составе комплексной патогенетической терапии ХГС с выраженным фиброзом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное контролируемое рандомизированное исследование проводилось в 2022 г. на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава. В исследование были включены 62 пациента, госпитализированных в инфекционное отделение №2 клиник СамГМУ (подписавших информированное согласие на участие в исследовании) обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с ХГС (1в и 3а генотип, РНК HCV +) и выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR), не получающие этиотропную терапию.

Диагноз ХГС был установлен в соответствии с действующими на момент исследования рекомендациями [26].

В исследование не включались пациенты с циррозом печени, желчнокаменной болезнью, острым панкреатитом, сахарным диабетом, аутоиммунным и токсическим поражением печени, острыми вирусными гепатитами и ко-инфекцией, болезнями накопления, онкопатологией, системными заболеваниями соединительной ткани, психическими болезнями, беременностью и лактацией.

Для оценки фиброза печени в качестве неинвазивной методики проводилась транзиентная эластометрия печени при помощи аппарата FibroTouch FT100 (Wuxi Hisky Medical Technology Co. Ltd, Wuxi, China). Результаты оценивались в кПа. В исследование включались только пациенты со значением от 10,8 до 14,0 кПа, что соответствует выраженному (тяжелому) фиброзу печени F3 по METAVIR.

Для достижения поставленной цели исследования среди больных ХГС были сформированы с помощью метода «конвертов» 2 сопоставимые группы: 1-я группа (n = 30) в ходе исследования получала патогенетическую терапию

с включением препарата Полисорб, 2-я группа (n = 32) – только патогенетическую терапию. Патогенетическая терапия, проводимая не менее 12 дней, включала в себя 5% раствор глюкозы 250 мл + 5% аскорбиновая кислота 6 мл внутривенно капельно 1 раз в день; адеметионин 400 мг внутривенно капельно 1 раз в день; 0,5% раствор метрогила 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день; эрсефурил 200 мг внутрь по 1 капсуле 3 раза в день; урсодезоксихолиевая кислота в суточной дозе 15 мг/кг в 2 приема; папаверин 40 мг внутрь по 1 таблетке 3 раза в день.

Полисорб назначался с 3-го дня лечения по схеме: 0,2 г на 1 килограмм массы в день, но не больше 20 г, 3 раза в день, через равные промежутки времени, курсом 10 дней. Суспензию для перорального приема готовили непосредственно перед применением. Необходимую дозу лекарства размешивали в 100 мл воды. Прием препарата осуществлялся за час до еды и применения других лекарственных средств, 3 раза в день. После окончания курса лечения оценивалась динамика клинических и лабораторных показателей для выяснения эффективности и безопасности препарата Полисорб.

Результаты обследования пациентов в группах сравнения, зарегистрированные до начала лечения, представлены в *табл. 1, 2*.

Изучение микробиоты кишечника проводилось с помощью определения концентраций короткоцепочечных жирных (летучих) кислот (КЦЖК, ЛЖК) в содержимом кишечника методом газо-жидкостной хроматографии (хроматограф «Цвет 100», Россия). Это современный и наиболее изученный биомаркер, обладающий рядом преимуществ, одним из которых является неинвазивность с возможностью многократного измерения и получения информации о соотношении гидрогенных и гидрогенотрофных микроорганизмов [27]. Метод основан на разделении веществ в потоке газа-носителя на гетерогенизированных поверхностях адсорбционных колонок благодаря различным скоростям адсорбционно-десорбционных процессов. Для определения концентраций летучих жирных кислот в биологических жидкостях применялось разделение подкисленного инфильтрата пробы на хроматографе с капиллярными колонками и пламенно-ионизационным детектором. Расчет концентраций летучих жирных кислот осуществлялся по специальной интерфейсной программе «Хром – Процессор 6».

Кроме проведенного анализа на содержание ЛЖК в кале, мы рассчитывали анаэробный индекс (АИ), который определяли как количественную оценку смещения окислительно-восстановительного баланса продуктов брожения, представляющего собой сумму окислительно-восстановительных потенциалов. Результаты исследования метаболической активности кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала у пациентов с ХГС с выраженным фиброзом перед началом лечения представлены в *табл. 3*.

Сопоставимость изучаемых параметров в группах сравнения до лечения позволила провести исследование клинико-лабораторной эффективности и безопасности включения препарата Полисорб в состав комплексной патогенетической терапии ХГС с выраженным фиброзом печени. Полученные данные подвергались математико-статистической обработке по общепринятым методикам.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения перед началом лечения (0 день)
Table 1. General characteristics of patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups before initiation of treatment (Day 0)

Признаки	1-я группа, n = 30 (%)	2-я группа, n = 32 (%)	p1–2
Средний возраст (годы, $X \pm s$)	50,2 ± 5,5	50,5 ± 6,1	0,100
Мужской пол	16 (53,3)	18 (56,4)	0,100
Метеоризм	28 (93,3)	30 (93,7)	0,100
Горечь и сухость во рту	7 (23,3)	7 (21,9)	0,100
Синдром правого подреберья	23 (76,7)	24 (75,0)	0,400
Синдром желтухи	5 (16,7)	5 (15,6)	0,100
Кожный зуд	7 (23,3)	8 (25,0)	0,400
Увеличение печени	30 (100)	31 (96,8)	0,400
Увеличение селезенки	8 (26,7)	10 (28,1)	0,300
Пальмарная эритема	10 (33,3)	11 (34,4)	0,400
Сосудистые «звездочки»	4 (13,3)	5 (15,6)	0,400
Геморрагический синдром	2 (6,7)	2 (6,3)	0,100

Примечание. p < 0,05 – достоверность отличий между клиническими показателями у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения перед началом лечения.

Таблица 2. Результаты биохимических исследований у пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения перед началом лечения (0 день)
Table 2. Results of biochemical tests in patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups before initiation of treatment (Day 0)

Показатели (норма)	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p1–2
Билирубин общий (<20,5 мкмоль/л)	19,2 ± 5,64	18,7 ± 4,02	0,863
Билирубин прямой (0–5,1 мкмоль/л)	4,9 ± 2,85	4,8 ± 1,62	0,888
АЛТ (<41 Е/л)	100,3 ± 20,55	94,4 ± 24,9	0,434
АСТ (<38 Е/л)	59,0 ± 20,12	62,8 ± 21,92	0.422
ЩФ (<270 Е/л)	291,1 ± 11,48	285,3 ± 10,05	0,688
ГГТ (11–49 Е/л)	60,7 ± 9,42	58,6 ± 6,11	0,852
Сыв. железо (Ж. 9–22; М. 12–24 ммоль/л)	25,9 ± 7,76	27,7 ± 5,52	0,428
Глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л)	5,1 ± 1,92	5,3 ± 2,01	0,927
Холестерин (3,16–7,85 ммоль/л)	4,8 ± 3,28	4,1 ± 2,39	0,981
Общий белок (65–85 г/л)	76,1 ± 7,71	75,8 ± 7,34	0,990

Примечание. p < 0,05 – достоверность отличий между результатами биохимических исследований пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения перед стартом терапии.

● ***Таблица 3.*** Метаболическая активность кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала у пациентов с хроническим гепатитом С в группах сравнения до начала лечения (0 день)
● ***Table 3.*** Metabolic activity of the gut microbiota based on a biochemical stool test in patients with chronic hepatitis C in comparator groups before initiation of treatment (Day 0)

Монокарбоновые кислоты (норма абсолютного содержания в мг/г и норма относительного содержания в ед.)	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p1–2
С2 (уксусная) 5,88 ± 1,22 0,634 ± 0,022	2,76 ± 0,21 0,538 ± 0,015	3,01 ± 0,33 0,591 ± 0,021	0,531
С3 (пропионовая) 1,79 ± 0,95 0,189 ± 0,009	1,36 ± 0,12 0,267 ± 0,018	1,41 ± 0,11 0,252 ± 0,022	0,759
С4 (масляная) 1,75 ± 0,85 0,176 ± 0,009	1,01 ± 0,62 0,195 ± 0,016	1,12 ± 0,55 0,199 ± 0,014	0,895
Суммарное содержание изоС4 + изоС5 + изоС6 0,631 ± 0,011 0,059 ± 0,003	0,724 ± 0,52 0,116 ± 0,019	0,717 ± 0,49 0,110 ± 0,015	0,992
ИзоСn/Cn 0,43 ± 0,13	0,51 ± 0,05	0,49 ± 0,04	0,754
Суммарное содержание С2 + С3 + С4 + С5 + С6 + ИзоСn + изоС4 + изоС5 + изоС6 10,5 ± 1,5	6,2 ± 1,9	6,4 ± 1,5	0,934
Анаэробный индекс (С2–С4) -0,578 ± 0,112	-0,858 ± 0,152	-0,799 ± 0,135	0,772

Примечание. p < 0,05 – достоверность отличий между результатами исследований метаболической активности кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе стационарного лечения больных ХГС с выраженным фиброзом (F3) в 2 группах наблюдения (при включении или отсутствии препарата Полисорб в схеме патогенетической терапии) нежелательных и аллергических реакций не зарегистрировано, все пациенты закончили полный курс лечения.

После окончания лечения у всех пациентов в группах сравнения отмечалась положительная динамика при оценке собственного самочувствия по сравнению с днем поступления. Для выяснения клинической эффективности препарата Полисорб мы сравнили процентное соотношение наличия клинических признаков заболевания у пациентов в 1-й и 2-й группах наблюдения после окончания курса патогенетической терапии. Данные представлены в *табл. 4*.

У больных ХГС с выраженным фиброзом в 1-й группе наблюдения после завершения лечения астеновегетативный синдром сохранялся только у 33,3%, а во 2-й группе – у 46,9%, притом что до начала терапии астения регистрировалась в 100% случаев (прирост эффективности лечения в 1-й группе составил 13,6%). Улучшение по остальным клиническим признакам относительно 2-й группы было следующим: восстановление аппетита наблюдалось чаще на 12,3%, исчезновение тошноты – на 12,0%, метеоризма – на 22,5%, горечи и сухости во рту, желтухи, кожного зуда – в среднем на 8,5%. Число больных с чувством тяжести и дискомфорта в правом подреберье в 1-й группе относительно 2-й уменьшилось на 35,8%. По частоте выявления гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома, пальмарной эритемы в группах сравнения статистически значимых различий не получено.

Результаты биохимических исследований у больных ХГС в зависимости от схемы патогенетической терапии после ее завершения представлены в *табл. 5*.

При сравнении биохимических показателей критерием прироста эффективности патогенетической терапии в 1-й группе стало достоверное улучшение показателей синдрома холестаза. Так, уровень щелочной фосфатазы и ГГТП в 1-й группе стал достоверно ниже относительно значений 2-й группы (p = 0,060 и p = 0,014 соответственно).

Для оценки роли энтеросорбента Полисорб в лечении дисбиоза кишечника у больных ХГС с выраженным фиброзом печени мы сравнили в группах наблюдения содержание ЛЖК до курса патогенетической терапии и после ее завершения. Результаты исследования представлены в *табл. 6*.

Исследование уровня монокарбоновых кислот у больных 1-й и 2-й групп до начала патогенетической терапии показало снижение уровня ЛЖК в кале до 6,2 ± 1,9 и 6,4 ± 1,5 соответственно, при норме 10,5 ± 1,5 мг/г. Снижение было характерным для всех определяемых ЛЖК, но в большей степени проявлялось недостатком уксусной кислоты (2,76 ± 0,21 мг/г в 1-й группе, 3,01 ± 0,33 мг/г во 2-й группе, при норме 5,88 ± 1,22 мг/г).

● ***Таблица 4.*** Выявление клинических признаков у пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения после завершения лечения, абс. (%)
● ***Table 4.*** Identification of clinical hallmarks in patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups after completion of treatment, abs. (%)

Клинические признаки	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p 1–2
Астеновегетативный синдром	10 (33,3)	15 (46,9)	0,000
Сниженный аппетит	1 (3,3)	5 (15,6)	0,000
Тошнота	0	4 (12,5)	0,000
Метеоризм	12 (40,0)	20 (62,5)	0,000
Горечь и сухость во рту	2 (6,7)	5 (15,6)	0,000
Синдром правого подреберья	8 (26,7)	20 (62,5)	0,000
Синдром желтухи	1 (3,3)	4 (12,5)	0,000
Кожный зуд	1 (3,3)	4 (12,5)	0,000
Увеличение печени	30 (100)	31 (96,9)	0,483
Увеличение селезенки	8 (26,7)	10 (28,1)	0,307
Пальмарная эритема	10 (33,3)	11 (34,4)	0,461
Сосудистые «звездочки»	4 (13,3)	5(15,6)	0,109
Геморрагический синдром	0	0	1,0

Примечание. p < 0,05 – достоверность отличий между клиническими показателями у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения в динамике при проведении курса патогенетической терапии.

Было выявлено повышение анаэробного индекса у больных в 2 группах исследования по сравнению с нормой (p < 0,01). До старта патогенетической терапии значение анаэробного индекса в 1-й группе было -0,858 ± 0,152, а во 2-й – -0,799 ± 0,135, при норме -0,578 ± 0,112 Ед.

● ***Таблица 5.*** Результаты биохимических исследований у пациентов с хроническим гепатитом С с выраженным фиброзом в группах сравнения после завершения лечения абс. (%)
● ***Table 5.*** Results of biochemical tests in patients with chronic hepatitis C and marked fibrosis in comparator groups after completion of treatment, abs. (%)

Показатели (норма)	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 32	p1–2
Бил. общий (<20,5 мкмоль/л)	13,9 ± 3,57	15,2 ± 6,46	0,863
Бил. прямой (0–5,1 мкмоль/л)	4,1 ± 1,81	4,6 ± 2,98	0,888
АЛТ (<41Е/л)	70,1 ± 10,26	82,3 ± 11,5	0,434
АСТ (<38 Е/л)	45,1 ± 12,12	58,2 ± 10,82	0.422
ЩФ (<270 Е/л)	255,1 ± 9,46	280,3 ± 9,12	0,060
ГГТ (11–49 Е/л)	39,7 ± 3,42	56,1 ± 5,51	0,014
Сыв. железо (Ж. 9–22; М. 12–24 ммоль/л)	18,8 ± 5,23	25,2 ± 6,01	0,428
Глюкоза (4,1–5,9 ммоль/л)	5,0 ± 1,01	5,2 ± 1,87	0,927
Холестерин (3,16–7,85 ммоль/л)	4,1 ± 3,56	4,0 ± 2,30	0,981
Общий белок (65–85 г/л)	75,3 ± 4,13	75,4 ± 6,54	0,990

Примечание. p < 0,05 – достоверность отличий между клиническими показателями у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп сравнения в динамике при проведении курса патогенетической терапии.

Таким образом, окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды смещен в область резко отрицательных значений, что свидетельствует о дисбалансе аэробных / анаэробных популяций микроорганизмов (с активизацией факультативных анаэробов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий) [1, 2].

После завершения лечения выявлено статистически значимое повышение суммарного уровня ЛЖК только у пациентов в 1-й группе (до лечения 6,2 ± 1,9 мг/г, а после – 9,3 ± 1,9 мг/г, p < 0,05) преимущественно за счет нормализации уровня уксусной кислоты (до лечения – 2,76 ± 0,21 мг/г, а после – 4,92 ± 0,51 мг/г, p < 0,05). Изменение состава ЛЖК отражается на величине анаэробного индекса, статистически подтверждается тенденция к его нормализации у пациентов, получивших препарат Полисорб, – в 1-й группе до лечения -0,858 ± 0,152, после – -0,601 ± 0,163 (p < 0,05); чего не наблюдалось во 2-й группе – -0,799 ± 0,135 и -0,780 ± 0,141 (p = 0,918).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования состава ЛЖК можно сделать вывод о снижении у больных ХГС с выраженным фиброзом метаболической активности молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий), а также отдельных аэробных (сапрофитные штаммы энтерококков, стрепто- и стафилококков, *E. coli*) и анаэробных (бактероидов, эубактерий и клостридий), обладающих протеолитической активностью и принимающих участие во вторичном обмене желчных

● ***Таблица 6.*** Результаты исследования метаболической активности кишечной микрофлоры при биохимическом исследовании кала у пациентов с хроническим гепатитом С в динамике в зависимости от схемы патогенетической терапии, абс. (%)
● ***Table 6.*** Changes in the results of determination of metabolic activity of the gut microbiota based on a biochemical stool test in patients with chronic hepatitis C in comparator groups before initiation of treatment (Day 0) according to the pathogenetic therapy regimen, abs. (%)

Монокарбоновые кислоты (норма абсолютного содержания в мг/г и норма относительного содержания в ед.)	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 32	
	До лечения (1)	После лечения (1*)	До лечения (2)	После лечения (2*)
С2 (уксусная) 5,88 ± 1,22 0,634 ± 0,022	2,76 ± 0,21** 0,538 ± 0,015	**4,92 ± 0,51*** **0,611 ± 0,023** *p1–1* = 0,001*	3,01 ± 0,33** 0,591 ± 0,021	**3,58 ± 0,39*** **0,599 ± 0,028** *p2–2* = 0,272*
С3 (пропионовая) 1,79 ± 0,95 0,189 ± 0,009	1,36 ± 0,12 0,267 ± 0,018	**1,75 ± 0,18** **0,195 ± 0,037** *p1–1* = 0,080*	1,41 ± 0,11 0,252 ± 0,022	**1,44 ± 0,13** **0,240 ± 0,031** p2–2* = 0,862
С4 (масляная) 1,75 ± 0,85 0,176 ± 0,009	1,01 ± 0,62 0,195 ± 0,016	**1,71 ± 0,69** **0,179 ± 0,019** *P1–1 = 0,455*	1,12 ± 0,55 0,199 ± 0,014	**1,12 ± 0,55** **0,190 ± 0,017** *p2–2 = 1*
Суммарное содержание изоС4 + изоС5 + изоС6 0,631 ± 0,011 0,059 ± 0,003	0,724 ± 0,52 0,116 ± 0,019	**0,650 ± 0,61** **0,063 ± 0,024** *p1–1* = 0,05*	0,717 ± 0,49 0,110 ± 0,015	**0,715 ± 0,52** **0,101 ± 0,019** *p2–2* = 0,948*
ИзоСп/Сп 0,43 ± 0,13	0,51 ± 0,05	**0,44 ± 0,08*** *p1–1* = 0,001*	0,49 ± 0,04	**0,47 ± 0,07*** p2–2* = 0,834
Суммарное содержание С2 + С3 + С4 + С5 + С6+ изоС4 + изоС5 + изоС6 10,5 ± 1,5	6,2 ± 1,9**	**9,3 ± 1,9*** *p1–1* = 0,05*	6,4 ± 1,5**	**6,8 ± 1,5*** *p2–2* = 0,851*
Анаэробный индекс (С2-С4) -0,578 ± 0,112	-0,858 ± -0,152**	**-0,601 ± -0,163*** *p1–1* = 0,05*	-0,799 ± -0,135**	**-0,780 ± -0,141*** *p2–2* = 0,918*

Примечание. * указывает на статистически значимые различия (p < 0,05) между 1* и 2* группами; ** указывает на статистически значимые различия (p < 0,05) с референтным значением нормы.

кислот и холестерина. При этом выявлено повышение активности анаэробной флоры (факультативные и транзиторные микроорганизмы), особенно непротеолитических анаэробных популяций – бактероидов (с угнетением активности облигатных штаммов), пропионибактерий, а также облигатных и сапрофитных клостридиальных штаммов, фузобактерий, копрококков, эубактерий.

Указанный спектр кислот может свидетельствовать о нарушении у больных ХГС с выраженным фиброзом полостного пищеварения вследствие снижения содержания амилазы и протеаз за счет функциональной недостаточности органов гепатопанкреатобилиарной системы с нарушением вторичного обмена желчных кислот. Полученные нами данные согласуются с работами зарубежных и отечественных исследователей [28].

Особое значение имеет баланс аэробных / анаэробных популяций микроорганизмов (с активизацией факультативных анаэробов, в частности родов бактероидов, пропионибактерий). Повышение анаэробного индекса говорит о сдвиге в соотношениях анаэробы – аэробы в пользу аэробов, что объясняет причину снижения уровня ЛЖК в результате уменьшения количества основных бактерий – продуцентов уксусной кислоты.

Ряд исследователей обратили внимание на изменение состава микробиоты при лечении пациентов с ХГС препаратами патогенетической направленности [29–31]. Включение энтеросорбента Полисорб в качестве элемента патогенетической терапии приводит к снижению токсического воздействия продуктов метаболизма микробиоты на печень, что улучшает ее функциональные возможности, а также способствует восстановлению популяцию бифидо- и лактобактерий.

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. Комплексная патогенетическая терапия больных ХГС с выраженным фиброзом печени, включающая энтеросорбент Полисорб, повышает эффективность лечения по клиническим синдромам: правого подреберья на 35,8%, астеновегетативному – на 13,6%, диспепсическому – от 8 до 22,5% (по отдельным симптомам), холестатическому – на 8%, а также улучшает биохимические показатели функции печени, статистически значимо по синдрому холестаза (ЩФ, p = 0,060; ГГТП, p = 0,014).

2. Применение препарата Полисорб в комплексной терапии больных ХГС с выраженным фиброзом печени способствует стабилизации состава микробиоты, что отражается в повышении суммарного уровня ЛЖК ($p < 0,05$), преимущественно за счет нормализации значений уксусной кислоты, а также улучшает анаэробный индекс: до лечения – -0,858 ± 0,152, после – -0,601 ± 0,163 ($p < 0,05$).

3. При патогенетическом лечении больных ХГС с выраженным фиброзом печени, включающим энтеросорбент Полисорб, побочных и нежелательных явлений не зарегистрировано.

Поступила / Received 13.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024
Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

1. Бакулин ИГ, Оганезова ИА, Скалинская ЕВ, Сказываева ЕВ. Цирроз печени и управление рискам и осложнений. *Терапевтический архив.* 2021;8(93):963–968. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917.
Bakulin IG, Oganezova IA, Skalinskaya EV, Skazyvaeva EV. Liver cirrosis and complication risk management. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;8(93):963–968. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917.
2. Pinchera B, Moriello NS, Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, Villari R, Gentile I. Microbiota and hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral agents. *Microb Pathog.* 2023;175:105968. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.105968.
3. Ullah N, Kakakhel MA, Khan I, Gul Hilal M, Lajia Z, Bai Y et al. Structural and compositional segregation of the gut microbiota in HCV and liver cirrhotic patients: A clinical pilot study. *Microb Pathog.* 2022;171:105739. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105739.
4. Zhang L, Zi L, Kuang T, Wang K, Qiu Z, Wu Z et al. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1159148. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1159148.
5. Sultan S, El-Mowafy M, Elgaml A, El-Mesery M, El Shabrawi A, Elegezy M et al. Alterations of the Treatment-Naive Gut Microbiome in Newly Diagnosed Hepatitis C Virus Infection. *ACS Infect Dis.* 2021;7(5):1059–1068. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00432.
6. Wellhöner F, Döscher N, Woelfl F, Vital M, Plumeier I, Kahl S et al. Eradication of Chronic HCV Infection: Improvement of Dysbiosis Only in Patients Without Liver Cirrhosis. *Hepatology.* 2021;74(1):72–82. https://doi.org/10.1002/hep.31700.
7. Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Takeyama T, Ito T, Ishizu Y et al. Changes in the gut microbiota after hepatitis C virus eradication. *Sci Rep.* 2021;11(1):23568. https://doi.org/10.1038/s41598-021-03009-0.
8. Inoue T, Funatsu Y, Ohnishi M, Isogawa M, Kawashima K, Tanaka M et al. Bile acid dysmetabolism in the gut-microbiota-liver axis under hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2022;42(1):124–134. https://doi.org/10.1111/liv.15041.
9. Zhang W, Mackay CR, Gershwin ME. Immunomodulatory Effects of Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids in Autoimmune Liver Diseases. *J Immunol.* 2023;210(11):1629–1639. https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300016.
10. Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП. Выявление нарушений микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени различных стадий и методы их коррекции. *Кремлевская медицина.* 2019;(2):5–12. https://doi.org/10.26269/1hdj-7113.
Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moisak RP. Detection of microbiocenosis disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease of various stages and methods for their correction. *Kremlin Medicine Journal.* 2019;(2):5–12. (In Russ.) https://doi.org/10.26269/1hdj-7113.
11. Ардатская МД, Гарушьян ГВ, Мойсак РП, Топчий ТБ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в оценке состояния микробиоценоза кишечника и его коррекции у пациентов с НАЖБП различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(1):106–116. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116.
Ardatskaya MD, Garushyan GV, Moysak RP, Topchiy TB. Role of short chain fatty acids in evaluation of gut microbiocenosis disorders and their correction in patients with NAFLD of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(1):106–116. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-106-116.
12. Михайлова ЕА, Локошко ДВ, Большакова ЕМ. Профилактическая и терапевтическая эффективность короткоцепочечных жирных кислот, входящих в состав метабиотиков. В: *Прорывные научные исследования как двигатель науки: сборник статей международной научно-практической конференции, Магнитогорск, 27 февраля 2021 г.* Уфа: ОМЕГА САЙНС; 2021. С. 165–171. Режим доступа: https://elibrary.ru/rqcbtr.
13. Wellhöner F, Döscher N, Tergast TL, Vital M, Plumeier I, Kahl S et al. The impact of proton pump inhibitors on the intestinal microbiota in chronic hepatitis C patients. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(8):1033–1041. https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1647280.
14. Hsu YC, Chen CC, Lee WH, Chang CY, Lee FJ, Tseng CH et al. Compositions of gut microbiota before and shortly after hepatitis C viral eradication by direct antiviral agents. *Sci Rep.* 2022;12(1):5481. https://doi.org/10.1038/s41598-022-09534-w.
15. Sehgal R, Bedi O, Trehanpati N. Role of Microbiota in Pathogenesis and Management of Viral Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:341. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00341.
16. Cheng Z, Yang L, Chu H. The Gut Microbiota: A Novel Player in Autoimmune Hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:947382. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.947382.
17. Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S67–S81. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013.
18. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, Guo J. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1087260. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260.
19. Capparelli R, Cuomo P, Gentile A, Iannelli D. Microbiota-Liver Diseases Interactions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3883. https://doi.org/10.3390/ijms24043883.

20. Lilong Z, Chen C, Dongqi C, Tianrui K, Wenhong D, Weixing W. Alterations of gut mycobiota profiles in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Microbiol.* 2023;13:1090392. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1090392.
21. Gudan A, Jamioł-Milc D, Hawryłkowicz V, Skonieczna-Żydecka K, Stachowska E. The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis-A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients.* 2022;14(24):5261. https://doi.org/10.3390/nu14245261.
22. Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, Okafor CD, Patterson AD. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(4):236–247. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x.
23. Barber TM, Hanson P, Weickert MO. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and the Gut Microbiota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):485–496. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.004.
24. Yang X, Mai H, Zhou J, Li Z, Wang Q, Lan L et al. Alterations of the gut microbiota associated with the occurrence and progression of viral hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1119875. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1119875.
25. Фролов ВМ, Соцкая ЯА, Пересадин НА, Круглова ОВ. Эффективность энтеросорбента Белый Уголь® в лечении больных циррозом печени. *Врачебное дело.* 2012;(8):108–115. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/376638470_Effektivnost_enterosorbenta_Belyj_UgolR_v_lecenii_bolnyh_cirrozom_peceni.
Frolov VM, Sotskaya YaA, Transplantin NA, Kruglova OV. Efficiency of enterosorbent White Coal® in the treatment of the patients with hepatic cirrhosis. *Vrachebnoe Delo.* 2012;(8):108–115. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/376638470_Effektivnost_enterosorbenta_Belyj_UgolR_v_lecenii_bolnyh_cirrozom_peceni.
26. Ивашкин ВТ, Ющук НД, Богомолов ПО, Волчкова ЕВ, Дмитриев АС, Жаркова МС и др. *Хронический вирусный гепатит С: клинические рекомендации.* 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2
27. Ивашкин ВТ, Медведев ОС, Полуэктова ЕА, Кудряцева АВ, Бахтогаримов ИР, Карчевская АЕ. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):19–34. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34.
Ivashkin VT, Medvedev OS, Poluektova EA, Kudryatseva AV, Bakhtogarimov IR, Karchevskaya AE. Direct and Indirect Methods for Studying Human Gut microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):19–34. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34.
28. Осипенко ЮВ, Кузьмина ТН, Сильвестрова СЮ, Дубцова ЕА, Бордин ДС. Спектр короткоцепочечных жирных кислот при хроническом панкреатите. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;39(17):54–58. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-54-58.
Osipenko YuV, Kuzmina TN, Silvestrova SYu, Dubtsova EA, Bordin DS. Spectrum of Short Chain Fatty Acids in Chronic Pancreatitis. *Effective Pharmacotherapy.* 2021;39(17):54–58. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-54-58.
29. Plaza-Díaz J, Solís-Urra P, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Navarro-Oliveros M, Abadía-Molina F, Álvarez-Mercado AI. The Gut Barrier, Intestinal Microbiota, and Liver Disease: Molecular Mechanisms and Strategies to Manage. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8351. https://doi.org/10.3390/ijms21218351.
30. Jayachandran M, Qu S. Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1189–1204. https://doi.org/10.1007/s11154-023-09843-z.
31. Luo M, Xin RJ, Hu FR, Yao L, Hu SJ, Bai FH. Role of gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of minimal hepatic encephalopathy via the gut-liver-brain axis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):144–156. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.144.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова**
Концепция и дизайн исследования – **Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова**
Написание текста – **Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев**
Сбор и обработка материала – **Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев**
Обзор литературы – **Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев, М.А. Попилов**
Анализ материала – **Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова, С.Ю. Васильев**
Статистическая обработка – **С.Ю. Васильев**
Редактирование – **Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.Ю. Константинов, М.А. Попилов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitrii Yu. Konstantinov**, **Larisa L. Popova**
Study concept and design – **Dmitrii Yu. Konstantinov**, **Larisa L. Popova**
Text development – **Larisa L. Popova**, **Sergey Yu. Vasilev**
Collection and processing of material – **Larisa L. Popova**, **Sergey Yu. Vasilev**
Literature review – **Dmitrii Yu. Konstantinov**, **Larisa L. Popova**, **Sergey Yu. Vasilev, Mikhail A. Popilov**
Material analysis – **Dmitrii Yu. Konstantinov**, **Larisa L. Popova**, **Sergey Yu. Vasilev**
Statistical processing – **Sergey Yu. Vasilev**
Editing – **Dmitrii Yu. Konstantinov**, **Larisa L. Popova**
Approval of the final version of the article – **Dmitrii Yu. Konstantinov, Mikhail A. Popilov**

Информация об авторах:

Константинов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Директор института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Попова Лариса Леонидовна, д.м.н., профессор, кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; l.l.popova@samsmu.ru
Васильев Сергей Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, врач-инфекционист инфекционного отделения №1 Клиник, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; s.yu.vasilev@samsmu.ru
Попилов Михаил Андреевич, генеральный директор, АО «Полисорб»; 456652, Россия, Челябинская обл., Копейск, ул. Томская, д. 2; popilovmih@mail.ru

Information about the authors:

Dmitrii Yu. Konstantinov, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Director of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; d.u.konstantinov@samsmu.ru
Larisa L. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; l.l.popova@samsmu.ru
Sergey Yu. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Contagious Diseases and Epidemiology, Infectious Disease Physician of Division of Infectious Diseases No. 1, Clinic, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.yu.vasilev@samsmu.ru
Mikhail A. Popilov, General Director, JSC "Polysorb"; 2, Tomskaya St, Kopeysk, Chelyabinsk Region, 456652, Russia; popilovmih@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-112

Обзорная статья / Review article

Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в разные возрастные периоды: обзор литературы

И.А. Булатова[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7802-4796, bula.1977@mail.ru

Т.П. Шевлюкова[2], https://orcid.org/0000-0002-7019-6630, tata21.01@mail.ru

[1] Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

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

Резюме

В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии и факторов риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у женщин. Глобальная распространенность НАЖБП составляет по разным данным от 20 до 40% взрослого населения в мире. В России НАЖБП среди пациентов поликлиник регистрируется у 37,3%. НАЖБП может встречаться в любом возрасте и имеет различия в распространенности и тяжести в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин, а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами. Вне зависимости от гендерной принадлежности к прогностически значимым факторам риска НАЖБП относят возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, дислипидемию. Клиническое течение и прогноз НАЖБП у женщин зависят от возраста, репродуктивной стадии и использования синтетических гормонов. Женщины в пременопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы. В статье описаны особенности течения НАЖПБ в репродуктивном периоде, пре- и постменопаузальном периоде, охарактеризовано влияние стеатоза печени на течение и исход беременности, перинатальное состояние матери и плода. Таким образом, половые различия в распространенности, факторах риска, фиброзе и клинических исходах НАЖБП существуют. Распространенность и тяжесть НАЖБП в репродуктивном возрасте выше у мужчин, однако после менопаузы наблюдается рост этой патологии у женщин, особенно имеющих метаболические нарушения. Стеатоз печени может оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовый периоды.

Ключевые слова: стеатоз, ожирение, менопауза, беременность, факторы риска стеатоза

Для цитирования: Булатова ИА, Шевлюкова ТП. Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в разные возрастные периоды: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2024;18(8):90–95. https://doi.org/10.21518/ms2024-112.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in women at different age periods: literature review

Irina A. Bulatova[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-7802-4796, bula.1977@mail.ru

Tatyana P. Shevlyukova[2], https://orcid.org/0000-0002-7019-6630, tata21.01@mail.ru

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

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

Abstract

The review examines the epidemiology and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) for women. According to various sources, the global prevalence of NAFLD ranges from 20 to 40% of the adult population in the world. In Russia, 37.3% of polyclinic patients have NAFLD. NAFLD can occur at any age and has differences in prevalence and severity depending on ethnicity and gender. Over the past 10 years, there has been a trend towards an increase in the prevalence of NAFLD among women, as well as a sharper increase in mortality compared to men. Regardless of gender, prognostically significant risk factors for NAFLD include age, obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, dyslipidemia. The clinical course and prognosis of NAFLD in women depends on age, reproductive stage and use of synthetic hormones. Premenopausal women have less pronounced liver fibrosis and a better life prognosis compared to postmenopausal men and women. The article describes the features of the course of NAFLD in the reproductive period, pre- and postmenopausal period, characterizes the effect of liver steatosis on the course and outcome of pregnancy, the perinatal condition of the mother and fetus. Thus, there are gender differences in the prevalence, risk factors, fibrosis, and clinical outcomes of NAFLD. The prevalence and severity of NAFLD in reproductive age is higher in men, but after menopause, there is an increase in this pathology in women, especially those with metabolic disorders. Liver steatosis can affect the course of pregnancy, labor and postpartum periods.

Keywords: liver, steatosis, obesity, menopause, pregnancy, risk factors for steatosis

© Булатова ИА, Шевлюкова ТП, 2024

For citation: Bulatova IA, Shevlyukova TP. Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in women at different age periods: literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):90–95. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-112.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на региональные различия, глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в целом растет и составляет по разным данным от 20 до 40% среди взрослого населения в мире. В странах Юго-Восточной Азии распространенность НАЖБП колеблется от 21 до 27,3% [1], в Италии – 16%, в США по разным данным стеатоз печени встречается у 20–46% населения [2], в Южной и Северной Америке НАЖБП регистрируется у 35,7 и 35,3% соответственно. В России распространенность НАЖБП среди пациентов поликлиник также высока и составляет 37,3% [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП

Проведенный анализ заболеваемости НАЖБП за период с 1991 по 2019 г. показал рост с 21,9 до 37,3% [4], за 10-летний период с 2005 по 2016 г. увеличение составило с 25,5 до 37,8%. Растущие показатели ожирения и сахарного диабета (СД) 2-го типа могут привести к увеличению распространенности НАЖБП. Прогнозируется, что число распространенных случаев стеатоза печени к 2030 г. увеличится на 21%, случаев неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) возрастет на 63%, заболеваемость декомпенсированным циррозом печени увеличится на 168%, гепатоцеллюлярной карциномой печени увеличится на 137%, смертность от печени вырастет на 178% [5].

НАЖБП может встречаться в любом возрасте и имеет различия в распространенности и тяжести в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. По данным J.D. Browning et al., частота стеатоза печени значительно варьировала в зависимости от этнической принадлежности (45% у латиноамериканцев; 33% у белых; 24% у чернокожих) и пола (42% у белых мужчин; 24% у белых женщин) [6]. Этническая принадлежность также может определять риск прогрессирования стеатоза, который наиболее высок у латиноамериканцев, промежуточное положение занимают белые, а самый низкий риск у чернокожих [7].

По одним данным общая распространенность НАЖБП значительно выше у мужчин, чем у женщин, – 39,7 и 25,6% соответственно [8], по другим сведениям регистрируется у 50% мужчин в общей популяции [9]. Однако есть противоположные данные, свидетельствующие о том, что НАЖБП развивается преимущественно в возрасте старше 45 лет и чаще у женщин. Данных об эпидемиологии и отдаленных исходах НАЖБП среди женского населения еще недостаточно.

За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин, а также более резкий рост смертности по сравнению с мужчинами [10, 11]. В США, например, за последние годы распространенность НАЖБП среди взрослых женщин составила 24,4%. Частота встречаемости стеатоза печени была выше среди женщин старше 44 лет и с индексом массы тела (ИМТ) ⩾30 кг/м^2. Кроме того, средний возраст женского населения с НАЖБП со временем снижался. У пожилых женщин с НАЖБП смертность выше, чем у мужчин [12]. В женской популяции НАЖБП является независимым предиктором общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Выявлены также гендерные различия во многих аспектах клинических проявлений НАЖБП. Распространенность НАСГ также существенно возросла за последнее десятилетие. Стеатогепатит сегодня является ведущей причиной трансплантации печени у женщин и второй по значимости причиной у мужчин после алкогольной болезни печени вне зависимости от этнических различий [13].

ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП У ЖЕНЩИН

Вне зависимости от гендерной принадлежности к прогностически значимым факторам риска НАЖБП относят возраст, ожирение, СД 2-го типа, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемию. По данным крупного метаанализа ожирение повышает риск развития НАЖБП в 3,5 раза, и существует прямая взаимосвязь между ИМТ и риском формирования стеатоза печени [14]. С проблемами ожирения сталкиваются 19,6% россиян, особенно женщины в пострепродуктивном периоде, в котором избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у 50% [15]. В отношении действия ряда факторов риска НАЖБП существуют гендерные и возрастные различия. В одном исследовании предикторами НАЖБП у обоих полов были определены уровень висцерального жира, трансаминазы, триглицериды, холестерин и ЛПНП-холестерин низкой плотности. При этом по холестерину и ЛПНП у женщин риск был в несколько раз выше, чем у мужчин [16]. По данным многомерного и логистического регрессионного анализа, проведенного китайскими учеными, факторами риска стеатоза печени помимо ожирения, гипертриглицеридемии и гипертонии являются мужской пол, городское проживание и низкий уровень образования населения [17, 18]. Другие авторы показали, что у представителей обоих полов прогрессирование НАЖБП ассоциированно с такими компонентами метаболического синдрома (МС), как ожирение, ИР, дислипидемия, гипергликемия и гипертония, также возрастом. Но при этом только у женщин имели еще значение менопаузальный статус и прием эстрогенов [19–21].

У женщин заметную роль играет возраст, т. к. распространенность НАЖБП у них увеличивается со старением организма, но не меняется с возрастом у мужчин [22]. Исследования показали, что высокая распространенность НАЖБП среди мужчин вне зависимости от возраста и у пожилых женщин в основном связана с различными

метаболическими параметрами, такими как ожирение, повышенные уровни глюкозы в крови натощак, триглицеридов, общего холестерина и аланинаминотрансферазы, мочевой кислоты, низким уровнем липопротеинов высокой плотности и соотношение аспартатаминотрансферазы / аланинаминотрансферазы менее 1 [23].

В целом животные модели НАЖБП повторяют половые различия, наблюдаемые у пациентов с более тяжелым стеатозом и стеатогепатитом, большим количеством провоспалительных / профибротических цитокинов и более высокой частотой опухолей печени у мужчин, чем у женщин. Однако на основе мультитканевой и многоуровневой вычислительной модели метаболизма печени было установлено, что печень женщин и мужчин метаболически различна, что может влиять на исходы в зависимости от пола. Анализ прогрессирования НАЖБП был основан на наблюдении накопления триглицеридов. Одной из начальных стадий НАЖБП является стеатоз печени, который характеризуется отложением триглицеридов в виде липидных капель, и согласно результатам модели эта метаболическая стадия более чувствительна у женщин. Превращение моноацилглицерина в глицерин и транспорт триглицеридов печени в жировые триглицеридные липидные капли являются высокочувствительными метаболическими путями у обоих полов, но метаболическая реакция из ацетоацетата в β-гидроксибутират, который является частью метаболизма кетонов в организме, демонстрировал в исследовании более высокую тенденцию к накоплению триглицеридов в печени только у женщин. При изменении рациона питания накопление триглицеридов в большей степени нарушалось у женщин [24]. Имеют значение также гормональные факторы, влияние андрогенов и эстрогенов. Распространенность и тяжесть НАЖБП в репродуктивном возрасте выше у мужчин, чем у женщин. Однако после менопаузы НАЖБП чаще встречается у женщин, что позволяет предположить, что эстроген выполняет защитную функцию [17].

Печень является одним из важнейших органов, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза. Стеатоз печени, основное проявление МС, связан с дисбалансом между образованием и распадом липидов, выработкой и катаболизмом глюкозы, а также синтезом и секрецией холестерина. Эпидемиологические исследования показывают половые различия в распространенности жировой дистрофии печени и предполагают, что половые гормоны могут играть жизненно важную роль в регуляции стеатоза печени. У женщин эстрадиол регулирует метаболизм печени через рецепторы эстрогена, уменьшая липогенез, глюконеогенез и поглощение жирных кислот, одновременно усиливая липолиз, секрецию холестерина и катаболизм глюкозы [25–27].

Эндокринные нарушения тесно связаны с дисметаболическими особенностями. Например, в исследованиях на животных и людях женский пол защищен от дисметаболизма благодаря способности молодых особей расщеплять жирные кислоты в направлении выработки кетоновых тел, а не липопротеинов очень низкой плотности. На экспериментальной модели старение яичников способствует как развитию массивного стеатоза печени, так и фиброзному прогрессированию заболевания печени [28]. Последовательно дефицит эстрогенов, усиливая воспалительные изменения в печени, ускоряет прогрессирование заболевания в диетической модели НАСГ, развивающегося у мышей с удаленными яичниками, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров.

Пол и репродуктивный статус также могут влиять на степень фиброза у пациентов с НАЖБП. Мужчины подвергаются более высокому риску развития тяжелого фиброза по сравнению с женщинами до менопаузы, в то время как у женщин в постменопаузе фиброз печени аналогичной тяжести по сравнению с мужчинами. Эти результаты могут быть объяснены защитным действием эстрогена против фиброгенеза [29, 30]. В более позднем возрасте старение яичников тесно связано с тяжелым стеатозом и фиброзирующим НАСГ, которые могут возникать у женщин в постменопаузе. Считается, что дефицит эстрогенов ответственен за эти результаты через развитие МС в постменопаузе. Прием эстрогенов может, по крайней мере теоретически, защитить от развития и прогрессирования НАЖБП, как предполагают некоторые исследования, изучающие влияние заместительной гормональной терапии на женщин в постменопаузе, но следует тщательно учитывать различное влияние различных половых гормонов на НАЖБП (провоспалительный эффект прогестерона) [31]. В исследованиях бразильских ученых распространенность НАЖБП у женщин в постменопаузе составила 37,1%, в группе с заместительной гормональной терапией 26,4 и 39,9% (79/198) без заместительной гормональной терапии [32].

Таким образом, клиническое течение и прогноз НАЖБП у женщин зависит от возраста, репродуктивной стадии и использования синтетических гормонов [14]. Женщины в пременопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы [29, 33].

БЕРЕМЕННОСТЬ И НАЖБП

НАЖБП регистрируется у 10–20% женщин фертильного возраста [34, 35], у 10–15% беременных женщин [36], что связывают с пандемией ожирения и увеличением возраста беременных женщин особенно в западных странах [37]. Распространенность МС среди беременных женщин по некоторым данным составляет до 42% [38]. Данных о том, что беременность может провоцировать развитие НАЖБП, на сегодняшний день нет, но доказано, что в патогенезе стеатоза печени при беременности имеют значение дисбаланс эстрогенов, увеличение веса и ИР вследствие самой беременности, а также как результат ожирения до и во время беременности [5, 35].

Ожирение и НАЖБП могут оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовый периоды. Регистрируются такие осложнения, как невынашивание беременности, гестационный СД, преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды, кровотечения в родах и послеродовом периоде, присоединение инфекций и риск врожденных аномалий и смерти плода [39–44]. При этом риск развития преэклампсии и гестационного

СД является повышенным у беременных при НАЖБП даже в отсутствии ожирения или избыточной массы тела [45].

Женщинам фертильного возраста с МС и ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья. Беременным женщинам с НАЖБП показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений.

ПРЕМЕНОПАУЗА И НАЖБП

Распространенность НАЖБП у женщин в пременопаузе ниже, чем у мужчин и у женщин в постменопаузе. Метаболический синдром и увеличение массы тела были независимыми факторами риска развития НАЖБП у женщин в пре- и постменопаузе, но возраст был независимым фактором риска только у женщин в пременопаузе. Старение является фактором риска развития НАЖБП у женщин в пременопаузе независимо от увеличения веса или влияния МС [30].

Есть данные, что раннее наступление менархе, длительные или нерегулярные менструальные циклы также связаны с повышенным риском как распространенной, так и повторной НАЖБП у молодых женщин в пременопаузе [46]. Синдром поликистозных яичников, которым страдают более 10% женщин репродуктивного возраста, также может быть фактором риска развития стеатоза печени и ассоциирован с более тяжелым течением НАСГ, включая прогрессирующий фиброз [47, 48].

V. Ajmera et al. обнаружили обратную корреляцию между длительностью лактации и распространенностью НАЖБП у женщин в последующем периоде пременопаузы. У женщин, которые кормили грудью более 6 мес., были в дальнейшем более низкие значения индекса массы тела и нормальный липидный спектр крови [49].

МЕНОПАУЗА И НАЖБП

Женщины в период менопаузы составляют около 10% населения. В период менопаузы и постменопаузы происходит истощение запасов половых стероидных гормонов, что является следствием процесса старения. Более чем у 50% женщин в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы регистрируются избыточная масса тела и ожирение [28], которые приводят к компенсаторной гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, дислипидемии, гипертонии, СД 2-го типа, что объединяют в термин «менопаузальный метаболический синдром». Печень реагирует на эти изменения усиленным синтезом липопротеидов очень низкой плотности.

У пациенток с НАЖБП и ожирением в постменопаузе регистрируются более выраженная дислипидемия и гиперлептинемия, чем у женщин с МС фертильного возраста [50]. Течение стеатоза в раннем периоде постменопаузы сопровождается развитием помимо дислипидемии, инсулино- и лептинорезистентностью, воспалительным синдромом с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункцией, выраженность которых нарастает при увеличении стадии ожирения [51, 52].

Женщины в постменопаузе относятся к группе риска по развитию стеатоза печени, а пациентки с НАСГ подвергаются повышенному риску фиброза печени по сравнению с женщинами в пременопаузе, что обусловлено дефицитом эстрогенов [33, 53]. По некоторым сведениям, скорость прогрессирования фиброза до цирроза и карциномы печени у женщин со стеатозом в постменопаузе выше, чем у женщин в пременопаузе и мужчин [54]. Есть данные, что женщины при наступлении менопаузы в возрасте до 40 лет имеют на 90% выше риск тяжелого фиброза по сравнению с женщинами с возрастом менопаузы старше 40 лет [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Половые различия в распространенности, факторах риска, фиброзе и клинических исходах НАЖБП существуют. Распространенность и тяжесть НАЖБП в репродуктивном возрасте выше у мужчин, однако после менопаузы наблюдается рост этой патологии у женщин, особенно имеющих метаболические нарушения. Стеатоз печени может оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовый периоды. Женщинам фертильного возраста с ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья. Беременным женщинам с НАЖБП показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений. Для подбора терапии и оценки прогноза НАЖБП у женщин нужно учитывать возраст, наличие ожирения и других компонентов МС, статус половых гормонов, наличие менопаузы и другую репродуктивную информацию.

Поступила / Received 01.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024
Принята в печать / Accepted 21.02.2024

Список литературы / References

1. Wong VW, Chu WC, Wong GL-H, Chan RS-M, Chim AM-L, Ong A et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* 2012;61(3):409–415. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300342.
2. Кривошеев АБ, Куимов АД, Богорянова ПА, Кондратова МА, Куприянова ЛЯ, Попов КВ, Тугулева ТА. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):45–51. https://doi.org/10.17116/terarkh201789245-51.
Krivosheev AB, Kuimov AD, Bogoryanova PA, Kondratova MA, Kupriyanova LYa, Popov KV, Tuguleva TA. Clinical and metabolic features of non-alcoholic fatty liver disease in men and women. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(2):45–51. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201789245-51.
3. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24–42. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.

Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
4. 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. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002.
5. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–133. https://doi.org/10.1002/hep.29466.
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nurenberg P, Horton JD, Cohen JC et al. Prevalence of hepatic cteatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387–1395. https://doi.org/10.1002/hep.20466.
7. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198–210. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041.
8. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
9. Vernon G, Baranova A, Younosi 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(2):274–285. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
10. Arshad T, Golabi P, Paik J, Mishra A, Younossi ZM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun*. 2018;3(1):74–83. https://doi.org/10.1002/hep4.1285.
11. Paik JM, Henry L, De Avila L, Younossi E, Racila A, Younossi ZM. Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatol Commun*. 2019;3(11):1459–1471. https://doi.org/10.1002/hep4.1419.
12. Ливзан МА, Сыровенко МИ, Кролевец ТС. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(5):310–317. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9.
Livzan MA, Syrovenko MI, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. breast cancer. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(5):310–317. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9.
13. Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhouri N et al. NASH leading cause of liver transplant in women: updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1649–1659. https://doi.org/10.1038/s41395-018-0088-6.
14. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510–519. https://doi.org/10.1111/obr.12407.
15. Сандакова ЕА, Жуковская ИГ. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(1):16–22. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Osobennosti_techeniya_perioda_menopauzalynogo_perehoda_i_ranney_postmenopauzy_u_ghenschin_s_razlichnymi_tipami_i_stepenyyu_oghireniya.
Sandakova EA, Zhukovskaya IG. Menopausal transition and early postmenopause in women with obesity of various types and degrees. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):16–22. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Osobennosti_techeniya_perioda_menopauzalynogo_perehoda_i_ranney_postmenopauzy_u_ghenschin_s_razlichnymi_tipami_i_stepenyyu_oghireniya.
16. Fernandes MTB, Ferraro AA, de Azevedo RA, Fagundes N. Metabolic differences between male and female adolescents with non-alcoholic fatty liver disease, as detected by ultrasound. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1218–1223. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01774.x
17. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA et al. Sex differences in NAFLD: state of the art and identification of research gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457–1469. https://doi.org/10.1002/hep.30626.
18. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*. 2007:13(47):6419–6424. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i47.6419.
19. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(1 Pt 1):138–143. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.04086.x.
20. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722–728. https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009.
21. Булатова ИА, Щёкотова АП, Карлышева КН, Шулькина СГ, Калугина ЕА. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал*. 2014;31(2):86–91. Режим доступа: https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/3249.
Bulatova IA, Shchekotova AP, Karlysheva KN, Shulkina SG, Kalugina EA. Leptin, proinflammatory cytokines and functional hepatic tests in metabolic syndrome associated with fatty hepatic lesion. *Perm Medical Journal*. 2014;31(2):86–91 (In Russ.) Available at: https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/3249.
22. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol*. 2012;18(3):237–243. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i3.237.
23. Wang Z, Xu M, Hu Z, Hultström M, Lai E. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(9):1015–1021. https://doi.org/10.1097/МЭГ.0000000000000151.
24. Cvitanović TT, Urlep Ž, Moškon M, Mraz M, Rozman D. LiverSex computational model: sexual aspects of liver metabolism and abnormalities. *Front Physiol*. 2018;9:360. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00360.
25. Shen M, Shi H. Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:294–278. https://doi.org/10.1155/2015/294278.
26. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv* Exp *Med Biol*. 2017;1043:227–256. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_12.
27. Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:615917. https://doi.org/10.1155/2014/615917.
28. Turola E, Petta S, Vanni E, Milosa F, Valenti L, Critelli R et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech*. 2015;8(9):1037–1046. https://doi.org/10.1242/dmm.019950.
29. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, Suzuki A. Gender andmenopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(4)406–1414. https://doi.org/10.1002/hep.26761.
30. Tobari M, Hashimoto E. Characteristic Features of Nona/lcoholic Fatty Liver Disease in Japan with a Focus on the Roles of Age, Sex and Body Mass Index. *Gut Liver*. 2020;14(5):537–545. https://doi.org/10.5009/gnl19236.
31. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 2017;34(6):1291–1326. https://doi.org/10.1007/s12325-017-0556-1.
32. de Assis Florentino GS, Cotrim HP, Vilar CP, de Assis Florentino AV, Guimarães GMA, Barreto SVT. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):180–185. https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000200032.
33. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy RM, Gill RM, Yates K et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85–91. https://doi.org/10.1002/hep.28514.
34. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. https://doi.org/10.1002/hep.28431.
35. Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol* (N Y). 2019;15(4):221–228. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435201.
36. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901–910. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70032-4.
37. Azzaroli F, Mazzella G, Marchesini G. Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(2):127–135. https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1715210.
38. Tavares HP, Arantes MA, Tavares SB. Metabolic Syndrome and Pregnancy, Its Prevalence, Obstetrical and Newborns Complications. *Open J Obstetr Gynecol.* 2015;5(11):618–625. https://doi.org/0.4236/ojog.2015.511087.
39. Santangeli L, Sattar N, Huda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):438–448. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.009.
40. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A et al. Gestations diabetes (GDM) (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(1):91–102. https://doi.org/10.1007/s00508-018-1419-8.
41. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan L et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002710. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002710.

42. Хромылев АВ. Метаболический синдром и беременность. *Ожирение и метаболизм.* 2014;11(2):3–7. https://doi.org/10.14341/omet201423-7.
Khromylev AV. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and Metabolism.* 2014;11(2):3–7. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet201423-7.
43. Koralegedara IS, Warnasekara JN, Dayaratne KG, De Silva FN, Premadasa JK, Agampodi SB. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a signifcant predictor of gestational diabetes mellitus (GDM) and early pregnancy miscarriages – prospective study in Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo). *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000831. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000831.
44. Lee SM, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, Kwon JE, Kim BJ et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the fi rst trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2019;62(2):238–248. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4779-8.
45. Hagström H, Höijer J, Ludvigsson JF, Bottai M, Ekbom A, Hultcrantz R et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2016;36(2):268–274. https://doi.org/10.1111/liv.12902.
46. Cho IY, Chang Y, Kang JH, Kim Y, Sung E, Shin H et al. Long or Irregular Menstrual Cycles and Risk of Prevalent and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2309–e2317. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac068.
47. Shengir M, Chen T, Guadagno E, Ramanakunar AV, Ghali P, Deschenes M et al. Non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open.* 2021;5(4):434–445. https://doi.org/10.1002/jgh3.12512.
48. Sarkar M, Terrault N, Chan W, Cedars MI, Huddleston HG, Duwaerts CC et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int.* 2020;40(2):355–359. https://doi.org/10.1111/liv.14279.
49. Ajmera V, Terrault NA, VanWagner L, Sarkar M, Lewis CE, Carr JJ, Gunderson EP. Longer lactation duration is associated with decreased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women. *J Hepatol.* 2019;70(10:126–132. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.013.
50. Булатова ИА, Шевлюкова ТП, Гуляева ИЛ, Соболь АА, Падучева СВ. Особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе. *Медицинский совет.* 2022;16(15):62–69. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69.
Bulatova IA, Shevlyakova TP, Gulyaeva IL, Sobol AA, Paducheva SV. Features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women of reproductive age and menopause. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):62–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-62-69.
51. Булатова ИА, Шевлюкова ТП, Соболь АА, Гуляева ИЛ. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольного стеатоза печени у женщин в раннем периоде постменопаузы, проживающих на территории промышленного мегаполиса. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;214(6):53–60. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60.
Bulatova IA, Shevlyukova TP, Sobol AA, Gulyaeva IL. Clinical and laboratory features of the course of non-alcoholic liver steatosis in women in the early postmenopausal period living on the territory of an industrial megapolis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;214(6):53–60. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-53-60.
52. Булатова ИА, Соболь АА, Гуляева ИЛ. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы. *Пермский медицинский журнал.* 2022;39(4):26–32. https://doi.org/10.17816/pmj39426-32.
Bulatova IA, Sobol AA, Gulyaeva IL. Characteristics of lipid spectrum and functional liver tests in patients with nonalcoholic liver steatosis depending on degree of obesity during menopause. *Perm Medical Journal.* 2022;39(4):26–32. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/pmj39426-32.
53. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Eguchi Y, Schiff ER. The influence of menopause on the development of hepatic fibrosis in nonobese women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60(5):1792. https://doi.org/10.1002/hep.27097.
54. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;519(6):1972–1978. https://doi.org/10.1002/hep.23527.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Т.П. Шевлюкова**
Написание текста – **И.А. Булатова**
Обзор литературы – **И.А. Булатова**
Редактирование – **Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Tatyana P. Shevlyukova**
Text development – **Irina A. Bulatova**
Literature review – **Irina A. Bulatova**
Editing – **Tatyana P. Shevlyukova, Irina A. Bulatova**
Approval of the final version of the article – **Tatyana P. Shevlyukova, Irina A. Bulatova**

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; bula.1977@mail.ru
Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Bulatova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; bula.1977@mail.ru
Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-215

Клинический случай / Clinical case

Острый алкогольный гепатит – место современных гепатопротекторов

В.В. Скворцов[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
Е.М. Скворцова[2], kat.sqo@gmail.com
В.В. Коломыцев[1], https://orcid.org/0000-0002-3595-2023, eRST142@yandex.ru
Л.В. Горюнова[1], https://orcid.org/0009-0006-8772-9823, Lidiagor200@mail.ru
[1] Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1
[2] ООО «Медси-Волгоград»; 400117, Россия, Волгоград, бульвар 30-летия Победы, д. 43

Резюме
Алкогольный гепатит – прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, патогенетический механизм которого основан на алкогольном повреждении. Острый алкогольный гепатит определяется преимущественно как обострение хронического процесса алкогольной болезни печени. В основе формирования алкоголь-ассоциированного повреждения печени определяются два механизма: первичный (прямое воздействие этанола на гепатоциты и спровоцированный им окислительный стресс) и вторичный (посредством изменений в оси кишечник–печень с дисбактериозом и повышения проницаемости стенки кишечника). Для лечения острого алкогольного гепатита преимущественно применяют глюкокортикостероиды, действие которых направлено на цитотоксические и воспалительные механизмы патогенеза данного состояния. Также активно используют ингибиторы фосфодиэстеразы, антибиотики широкого спектра действия, пробиотики, пребиотики, синбиотики, энтеросорбенты и гепатопротекторы. Выбор гепатопротектора, который был бы эффективен и безопасен для пациентов, все еще остается сложной задачей. На данный момент одним из перспективных и оптимальных по соотношению цена–качество лекарственным средством из этой группы является отечественный препарат из группы комбинированных гепатопротекторов – Ремаксол (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота). Представлен клинический случай применения данного препарата у пациентки с диагнозом «Острый алкогольный гепатит в сочетании с хронической алкогольной гепатопатией. Нетяжелое течение (MELD: 16. Индекс Мэддрея: 14,04)». Был назначен адеметионин. На фоне назначенного лечения отмечались незначительные улучшения; значимых изменений по лабораторным данным не регистрировалось (MELD: 16. Индекс Мэддрея: 12,54). После замены гепатопротектора на Ремаксол наблюдалось улучшение общего состояния, коррекция психического статуса, уменьшение выраженности гепатоспленомегалии, нормализация лабораторных показателей (MELD: 10. Индекс Мэддрея: 6,06). На основе обзора российской и зарубежной литературы, а также личного опыта применения Ремаксола можно сделать вывод, что данное фармакологическое средство способствует более благоприятному течению острого алкогольного гепатита, существенному снижению риска развития осложнений, а также уменьшению сроков нахождения в стационаре и затрат на лечение.

Ключевые слова: Ремаксол, алкогольная болезнь печени, гепатопротектор, инозин, янтарная кислота, метионин, меглюмин, никотинамид

Для цитирования: Скворцов ВВ, Скворцова ЕМ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ. Острый алкогольный гепатит – место современных гепатопротекторов. *Медицинский совет*. 2024;18(8):98–107. https://doi.org/10.21518/ms2024-215.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acute alcoholic hepatitis – the role of modern hepatoprotectors

Vsevolod V. Skvortsov[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
Ekaterina M. Skvortsova[2], https://orcid.org/0000-0002-8309-7244, kat.sqo@gmail.com
Victor V. Kolomytsev[1], https://orcid.org/0000-0002-3595-2023, eRST142@yandex.ru
Lidia V. Goryunova[1], https://orcid.org/0009-0006-8772-9823, Lidiagor200@mail.ru
[1] Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia
[2] Medsi-Volgograd LLC; 43, 30-letiya Pobedy Boulevard, Volgograd, 400117, Russia

Abstract
Alcoholic hepatitis is a progressive inflammatory-dystrophic lesion of the liver, the pathogenetic mechanism of which is based on alcoholic damage. Acute alcoholic hepatitis is defined primarily as an exacerbation of the chronic process of alcoholic liver disease. Two mechanisms are defined as the basis for the formation of alcohol-associated liver damage: primary (direct effect of ethanol on hepatocytes and oxidative stress provoked by it) and secondary (through changes in the gut-liver axis with dysbacteriosis and increased permeability of the intestinal wall). For the treatment of acute alcoholic hepatitis, mainly glucocorticosteroids are used, the action of which is directed at cytotoxic and inflammatory mechanisms of the pathogenesis of this disease. Also, phosphodiesterase inhibitors, broad-spectrum antibiotics (rifaximin), probiotics, prebiotics, synbiotics,

© Скворцов ВВ, Скворцова ЕМ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ, 2024

enterosorbents and hepatoprotectors are actively used. Choosing a hepatoprotector that is effective and safe for patients is still a challenge. At the moment one of the most promising and optimal in terms of "price-quality" ratio drug from this group is a domestic drug from the group of combined hepatoprotectors – Remaxol (inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid). A clinical case of application of this drug in a patient diagnosed with acute alcoholic hepatitis combined with chronic alcoholic hepatopathy is presented. Not severe course (MELD: 16. Maddrey's index: 14.04). Ademetionine was prescribed. On the background of the prescribed treatment slight improvements were noted, no significant changes in laboratory data were registered (MELD: 16, Maddrey index: 12.54). After replacement of the hepatoprotector by Remaxol, the following was observed: correction of the general condition, correction of the mental status, reduction of the severity of hepatosplenomegaly, normalization of laboratory parameters (MELD: 10. Maddrey's index: 6.06). Based on the review of Russian and foreign literature, as well as personal experience in the use of Remaxol, we can conclude that this pharmacological agent contributes to a more favorable course of acute alcoholic hepatitis, a significant reduction in the risk of complications, as well as reducing the length of hospital stay and the cost of treatment.

Keywords: Remaxol, alcoholic liver disease, hepatoprotector, inosine, succinic acid, methionine, meglumine, nicotinamide

For citation: Skvortsov VV, Skvortsova EM, Kolomytsev VV, Goryunova LV. Acute alcoholic hepatitis – the role of modern hepatoprotectors. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):98–107. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-215.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от алкоголь-ассоциированной (АА) патологии в мире погибает около 3 млн человек, что составляет 5,3%, из которых 13,5% представлены людьми в возрастной категории от 20 до 39 лет[1] [1]. Официальная заболеваемость алкоголизмом в Российской Федерации на 2022 отчетный год составила 1051,4 тыс. человек (данные Минздрава России, расчет Росстата). В соответствии с прицельными статистическими исследованиями, каждый второй россиянин старше 18 лет злоупотребляет алкоголем и имеет высокий риск развития АА висцеропатий [1]. Доза этанола, оказывающая гепатотоксическое действие, не установлена, но принято считать, что таковой является 40–80 г/сут (100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (10 об%), 800–1600 мл пива (5 об%)) этилового спирта для мужчин и 20 г/сут для женщин [2, 3]. В России по данным ВОЗ на 2019 г. общее употребление алкоголя в литрах чистого спирта на душу населения (≥15 лет) в течение календарного года составляет 10,4 л/год: 4,2 л/г у женщин и 17,9 л/год у мужчин[2]. Формирование алкогольной болезни печени (АБП) происходит у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [2].

АБП – паренхиматозное заболевание печени, патогенетический механизм которого основан на алкогольном повреждении. В зависимости от клинико-морфологических характеристик можно выделить несколько форм: стеатоз (28%), алкогольный гепатит (стеатогепатит) (8,5%), фиброз (20%) и цирроз печени (29%) [3, 4]. Алкогольный гепатит (АГ) – прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может манифестировать на любой стадии АБП, но чаще это происходит на фоне стеатоза, а иногда и на фоне уже сформировавшегося цирроза печени. Острый алкогольный гепатит (ОАГ) в основном определяется как обострение хронического процесса АБП [4, 5].

При АГ наблюдается нерезко выраженный цитолитический и иммуновоспалительный синдромы, сочетающиеся с желтухой, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии проявлений цирротической трансформации, возникающих у лиц, злоупотребляющих алкоголем ≥10 лет (среднее количество ~100 г/сут) [4, 6].

ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

В основе формирования АА повреждения печени лежат два механизма: первичный (посредством воздействия этанола на гепатоциты и спровоцированного им окислительного стресса) и вторичный (посредством изменений в оси кишечник-печень с дисбактериозом и повышения проницаемости стенки кишечника) [4, 7].

После резорбции этилового спирта в желудочно-кишечном тракте его метаболизм происходит в гепатоцитах. Этиловый спирт по своим свойствам относится к слабо поляризованным растворителям и способен при контакте с мембранными фосфолипидами вызвать их дисфункцию и в конечном итоге разрушение [4].

Утилизация этанола в гепатоцитах осуществляется несколькими ферментами: алкогольдегидрогеназой с образованием высокотоксичного ацетальдегида и ацетальдегиддегидрогеназой с образованием ацетата, при этом в обеих реакциях в качестве кофермента выступает никотинамидадениндинуклеотид (NAD^+), который восстанавливается до $NADH+H^+$. При употреблении алкоголя в количествах, превышающих утилизирующие способности этих ферментов (30–40 г чистого спирта), запускается система цитохрома P450 2E1 (CYP2E1) [3, 7].

Ацетальдегид, образующийся в ходе приведенных выше реакций, является цитотоксическим и канцерогенным продуктом метаболизма: способствует формированию аддуктов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с белками и липидами, подавляет репарацию ДНК, а также

[1] WHO. Alcohol. Published May 9, 2022. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol.
[2] Total alcohol per capita (>= 15 years of age) consumption (litres of pure alcohol). Available at: https://data.who.int/indicators/i/EE6F72A.

опосредует структурные и функциональные изменения митохондрий [3, 7].

Одним из важных аспектов патогенеза ОАГ является нарушение биохимических процессов в гепатоцитах, среди которых дестабилизация «цикла S-аденозилметионина» (SAMe) является фатальной для гепатоцита. В норме SAMe участвует в трех важных биохимических реакциях: трансметилирование, аминопропилирование, транссульфурирование (*рис. 1*) [3].

Результатом первой является образование ряда веществ, необходимых для поддержания структурно-функциональной целостности мембранных структур клетки, активности ферментативных систем и функции желчеобразования. В ходе второй реакции синтезируются полиамины, которые участвуют в дифференцировке гепатоцитов, их пролиферации и, как следствие, стабилизируют процесс регенерации тканей печени. Наиболее важным субстратом третьей реакции является глутатион (GSH), который обладает антиоксидантной и детоксикационной функциями [3, 7–9].

Дисфункция митохондрий и работа CYP2E1 способствуют образованию активных форм кислорода и усилению окислительного стресса, который, в свою очередь, вызывает истощение запасов антиоксидантов (GSH и SAMe), перекисное окисление липидов и оказывает прямое повреждающее действие на плазматические и внутриклеточные мембраны, в результате чего повышается их проницаемость, нарушаются мембранный транспорт и функции рецепторов. Исходом воздействия комбинации факторов первичного звена патогенеза на гепатоциты является их повреждение и гибель с высвобождением молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP) [3, 7–11].

Высвобождение DAMP (митохондриальная ДНК (mtDNA) и белок из группы ядерных негистоновых белков HMG (HMGB1)), активация клеток Купфера с последующей секрецией провоспалительных медиаторов (хемокинов (хемокины семейства CXC (CXCL-1/5) и CCL (CCL2), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF)) и цитокинов (интерлейкин-1/8/13 (IL-1/8/13), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α)) запускают иммунный ответ: нейтрофильной инфильтрации, миграции других циркулирующих иммунных клеток (например, $CD4^+$Т-клеток) и активации резидентных иммунных клеток, что в конечном итоге приводит к «асептическому» воспалению печени [3, 7–11].

Прямое воздействие этилового спирта на гепатоциты сочетается с косвенными, за счет изменений в оси кишечник–печень развивается повышение проницаемости стенки кишечника и формируется дисбиоз, включающий увеличение количества патогенной флоры (*Enterococcus faecalis*, грибы рода *Candida* и др.) [10, 12]. Совокупность произошедших изменений способствует транслокации патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) (липополисахаридов (ЛПС), эндо- и экзотоксинов бактериального и грибкового происхождения и т.д.) через стенку кишечника в систему портальной вены и печень, где PAMP, в частности, ЛПС в комбинации с липополисахаридсвязывающим белком (ЛПБ) связываются с рецепторами на поверхности резидентных макрофагов, а именно клеток Купфера [12–14], CD14 и Toll-подобным рецептором 4-го типа (TLR4). Помимо этого, их активация комплексом ЛПС + ЛПБ возможна лишь при наличии миелоидного фактора дифференцировки-2 (белок MD2), участвующего в связывании TLR4 с комплексом ЛПС + ЛПБ. Активация клеток Купфера также сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов и TNF-α, что приводит к увеличению миграции и инфильтрации полиморфно-ядерных лейкоцитов в печени и развитию «септического воспаления» [3, 7, 14].

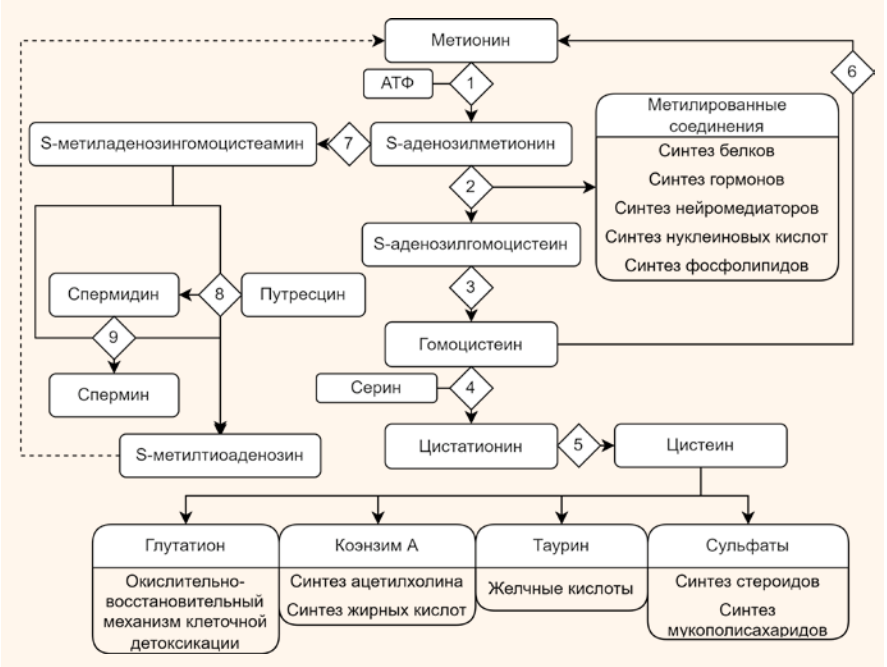
Многофакторный процесс воспаления, наложившийся на алкогольное поражение печени, приводит к тяжелым нарушениям ее функции (*рис. 2*).

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Основа клинического диагноза алкогольного гепатита:

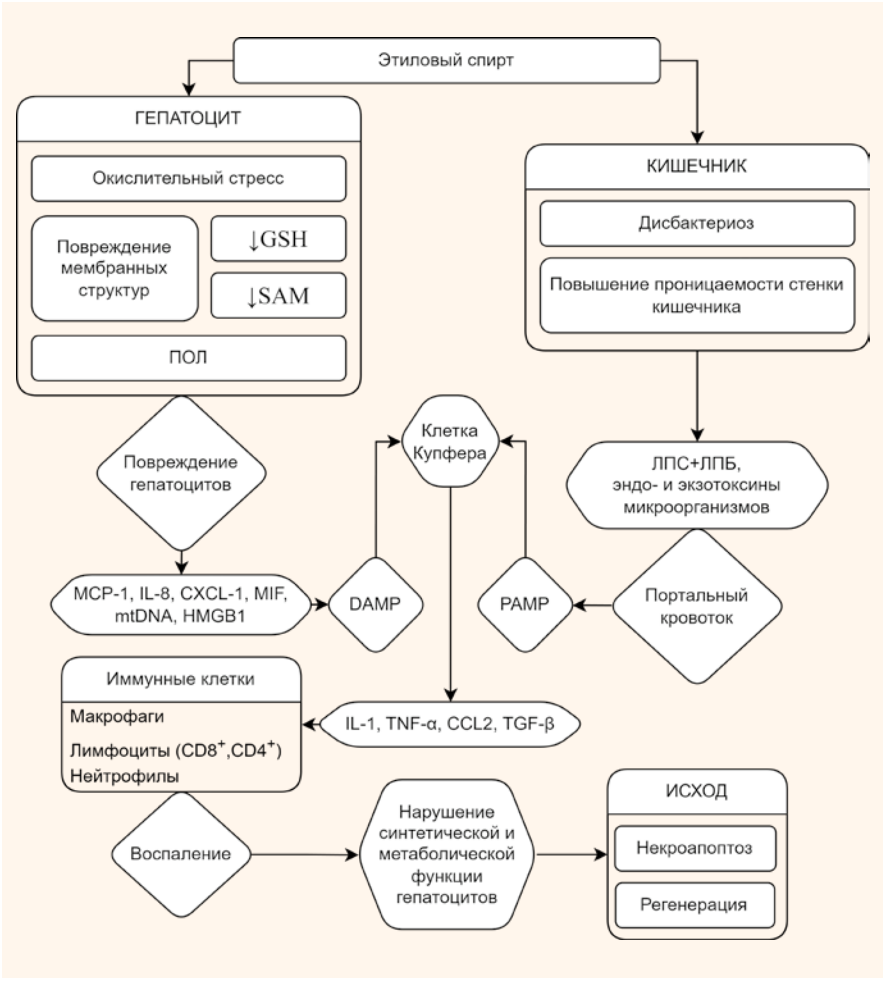
- Данные анамнеза: эпизод дипсомании или алкогольный эксцесс, после которого заболевание манифестирует клинико-лабораторными признаками синдромов цитолиза и холестаза и системного воспалительного ответа.

● ***Рисунок 1.*** Схема метаболических путей, в которых участвует SAMe
● ***Figure 1.*** Schematic diagram illustrating the metabolic pathways involving SAMe



Примечания. 1 – S-аденозилметионинсинтаза. 2 – Трансметилирование. 3 – S-аденозилгомоцистеингидролаза. 4 – Цистатионин-синтетаза (транссульфурирование). 5 – Цистатионаза. 6 – Метионинсинтаза. 7 – Аденозилметиониндекарбоксилаза. 8 – Спермидинсинтаза (аминопропилирование). 9 – Сперминсинтаза. АТФ – аденозинтрифосфат.

● ***Рисунок 2.*** Патогенез алкогольного гепатита
● ***Figure 2.*** Pathogenesis of alcoholic hepatitis



Примечания. DAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением. PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. GSH – глутатион. SAMe – S-аденозилметионин. ПОЛ – перекисное окисление липидов. ЛПС – липополисахариды. ЛПБ – липополисахаридсвязывающий белок. MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1. IL-8 – интерлейкин-8. CXCL-1 – хемокин семейства CXC. CCL2 – хемокин семейства CCL. MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. TNF-α – фактор некроза опухоли-α. TNF-β – фактор некроза опухоли-β. mtDNA – митохондриальная ДНК. HMGB1 – белок из группы ядерных негистоновых белков HMG.

Иногда симптомы могут появиться через несколько дней или недель после прекращения употребления алкоголя [3, 15]. В истории болезни следует указать алкогольный анамнез: имевшиеся в прошлом случаи ОАГ и связанные с ними госпитализации; употребление алкоголя, наркотиков и прочих гепатотоксических веществ с указанием их характера, типа и длительности воздействия; эпизоды желтухи и ее продолжительность; наличие очагов инфекции в организме (мочевыводящие пути, почки, легкие, кожа и органы брюшной полости и др.) [15, 16].

■ Данные физикального обследования: патогномоничных признаков не наблюдается, но при объективном обследовании важно не пропустить алкогольные стигмы (*facies alcoholica*, одутловатость лица, купероз, увеличение околоушных слюнных желез, ринофима), яркие сосудистые звездочки, гинекомастия, ладонный фиброматоз, алкогольный тремор, атрофия мышц плечевого пояса, тестикулярная атрофия, гепатомегалия, вегетативные нарушения) [4]. Для оценки риска хронического алкоголизма разработан тест, включающий в себя клинические признаки хронической алкогольной интоксикации «Модифицированная сетка P.M. LeGo» [17]. Также у этих пациентов могут наблюдаться признаки печеночной энцефалопатии и геморрагического синдрома, проявляющиеся при уже имеющейся печеночной недостаточности или обратимой портальной гипертензии на фоне массивного воспалительного ответа [3].

■ Данные лабораторных исследований: повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (соотношение АСТ/АЛТ >1,5), при уровне АСТ более 50 МЕ/мл; резкое увеличение уровня общего билирубина >3 мг/дл (>51,3 мкмоль/л), γ-глютамилтранспептидазы (ГГТП) >100 Ед/мл, гипоальбуминемия (<3,0 г/л), коагулопатия (международное нормализованное отношение >1,5) [7, 16]. При выраженном воспалительном процессе в печени может наблюдаться нейтрофильный лейкоцитоз до 15–20 х 10^9/л, повышение скорости оседания эритроцитов до 40–50 мм/ч, тромбоцитопения и увеличение уровня С-реактивного белка [4].

Использование инструментальных методов рекомендуется для дифференциальной диагностики, определения формы АБП или в случае малоинформативности клинических и лабораторных данных. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости при нетяжело протекающей АГ определяются гепатомегалия, диффузное уплотнение паренхимы печени, снижение выраженности сосудистого рисунка, закругление нижнего края печени, периваскулярный фиброз, выраженное уплотнение глиссоновой капсулы >0,3 см; при тяжело протекающей – гепатомегалия, снижение эхогенности, наличие гетерогенности в паренхиме печени, расширение желчных протоков внутри печени [18, 19]. Поскольку алкоголь способен вызвать повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, рекомендуется выполнение эзофагогастродуоденоскопии. Пациентам с подозрением на прогрессирующий фиброз печени для оценки степени фиброза рекомендуется эластометрия печени [4].

С целью установления диагноза, а также стадии и степени поражения печени возможно проведение биопсии печени с последующим гистологическим исследованием при отсутствии противопоказаний [4].

Морфологические признаки АБП [4]:

■ стеатоз (микро-, макровезикулярный);
■ воспаление, представленное полиморфно-клеточным нейтрофильным инфильтратом с преимущественно лобу-

лярной локализацией, которое характеризуется высокой некровоспалительной активностью, наличием телец Мэллори и гигантских митохондрий;
- лимфоцитарный флебит, перивенулярный / перипортальный фиброз, флебосклероз, внутрипеченочный холестаз;
- фиброз различной степени с последующим формированием цирроза печени;
- гемосидероз (регистрируется при окраске по Перлсу).

Гистологические различия между неалкогольным стеатогепатитом и гепатитом, связанным с алкоголем [14]:
- при неалкогольном стеатогепатите чаще встречаются тяжелый стеатоз, гликогенезированные ядра, липогранулемы и сетчатая структура фиброза;
- при АА гепатите чаще встречаются канальцевый холестаз, тельца Мэллори, протоковая реакция, фиброз в портальных трактах, склерозирующий гиалиновый некроз, вено-окклюзивные поражения и солидная структура фиброза.

Для прогнозирования вероятного развития и исхода заболевания могут быть использованы несколько моделей, представленных в *табл. 1*.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Нарушение статуса питания и нутритивная недостаточность являются важной проблемой пациентов с АБП. Недостаточность поступления и усвоения микро-, макроэлементов и питательных веществ отмечается у большинства больных, злоупотребляющих алкоголем. Таким пациентам рекомендуется целевая калорийность 35 ккал/кг/сут с содержанием белка 1,2–1,5 г/кг. Пациенты, потребляющие менее 21 ккал/кг/сут, должны получать нутритивную поддержку предпочтительно пероральным / энтеральным путем. Также часто встречается дефицит тиамина, цианокобаламина и цинка, их следует принимать в виде добавок [20].

При тяжелом течении ОАГ (индекс Мэддри ≥32; индекс модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) ≥18; шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита ≥8) основной группой препаратов, действие которой направлено на цитотоксические и воспалительные механизмы патогенеза, являются глюкокортикостероиды (ГКС), они снижают уровень TNF-α, что позволяет за короткий период купировать воспалительный процесс [4, 20]. Рекомендованные дозировки ГКС [4]:
- преднизолон 40 мг/сут, курс лечения 30 дней;
- метилпреднизолон 32 мг/сут, курс лечения 28 дней;
- будесонид 9 мг/сут, курс лечения 28 дней.

При наличии противопоказаний к ГКС возможно применение:
- пентоксифиллина: 400 мг 3 приема в сут. per os, курс 28 дней – ингибитор фосфодиэстеразы подавляет синтез цитокинов, повышает уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках, уменьшает активность нейтрофилов и ограничивает пролиферацию моноцитов и лимфоцитов [4];
- ацетилцистеина: 300 мг/кг/сут, курс 14 дней в комбинации с другими препаратами – является предшественником L-цистеина и глутатиона и обладает гепатопротективными, антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [21].

В настоящее время исследуются ингибиторы противовоспалительных агентов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), панкаспаза, сигнально-регулирующая апоптоз киназа-1 и хемокинов семейства CCL (CCL2) [22].

Для коррекции нарушений в оси печень–кишечник используются антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин), пробиотики, пребиотики, синбиотики, энтеросорбенты, а также трансплантация фекальных микробов [20, 23, 24].

ВЫБОР ГЕПАТОПРОТЕКТОРА

Одним из ведущих элементов в комплексе лечения как тяжелых, так и нетяжелых форм ОАГ являются гепатопротекторы. Многие лекарственные препараты показывают низкую эффективность в отношении ОАГ либо вызывают выраженные побочные эффекты. В настоящее время перспективным средством для лечения ОАГ с оптимальными характеристиками по соотношению цена–качество на российском фармацевтическом рынке является отечественный препарат из группы комбинированных гепатопротекторов – Ремаксол (Общество с ограниченной ответственностью «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)).

● ***Таблица 1.*** Модели прогнозирования течения алкоголь-ассоциированного гепатита [14]
● ***Table 1.*** Models for predicting the course of alcohol-associated hepatitis [14]

Модель	Параметры	Уровень смертности
Коэффициент Маддрея	Протромбиновое время, общий билирубин	50% в течение 30 дней при значениях ≥32
Модель Лилля	Возраст, альбумин, изменение общего билирубина, почечная недостаточность, значение дискриминантной функции Мэддри	75% в течение 6 мес. при значениях ≥0,45
Модели терминальной стадии заболевания печени (MELD)	Креатинин, общий билирубин, международное нормализованное отношение	20% в течение 90 дней при значениях ≥21
Шкала Глазго оценки тяжести алкогольного гепатита	Возраст, количество лейкоцитов, мочевина крови, общий билирубин, протромбиновое время	48% в течение 28 дней при значениях ≥9
Шкала ABIC	Возраст, общий билирубин, креатинин, международное нормализованное отношение	75% в течение 90 дней при значениях ≥9

Препарат позиционируется как комбинированный инфузионный регулятор энергетического обмена гепатоцитов, обладающий антиоксидантным, антигипоксантным и мембраностабилизирующим действием [25]. Мультинаправленность Ремаксола обусловлена его составом, в который входят естественные соединения с гепатотропным действием (метионин 0,75 мг + N-метилглюкамин 8,725 мг + никотинамид 0,25 мг + янтарная кислота 5,28 мг + инозин 2 мг) и вспомогательные компоненты (NaCl, KCl, MgCl2*6H2O, NaOH, вода для инъекций)[3]. Компоненты Ремаксола и их эффекты представлены в *табл. 2*.

Ремаксол включен в Клинические рекомендации Минздрава РФ ID 711 «Алкогольная болезнь печени у взрослых» от 2021 г., где рекомендован в качестве средства для лечения пациентов с диагностированными цитолитическим и холестатическим синдромами в составе комбинированной терапии АБП, а также в перечень жизненно необходимых, важнейших лекарственных препаратов[4] [4].

Переносимость, безопасность и эффективность данного препарата в клинической практике продемонстрированы в ряде экспериментальных, экономических и клинических исследований. В проспективном исследовании, проводимом в условиях реальной клинической практики с 2019 по 2022 г. с целью клинико-экономической оценки применения Ремаксола, у пациентов с АБП было установлено, что применение препарата в составе комплексной терапии способствовало снижению затрат медицинского учреждения на 8,3% в связи с сокращением сроков госпитализации таких пациентов в среднем на 2,42 койко-дня [27].

В исследованиях по оценке эффективности применения Ремаксола в составе комплексной терапии при различных вариантах патологии печени, в том числе АБП, были зарегистрированы следующие эффекты: гепатопротекторный, цитопротективный, антихолестатический, антиоксидантный, антигипоксический, дезинтоксикационный, мембраностабилизирующий [27–34].

При сравнении клинической эффективности и безопасности препарата с эссенциальными фосфолипидами и адеметионином, Ремаксол демонстрировал схожую, а в каких-то случаях и более выраженную эффективность при сопоставимом профиле безопасности [27–34].

Ремаксол применяется внутривенно капельно в дозировке 400–800 мл/сут, курсом 3–12 дней в зависимости от тяжести состояния. Рекомендуемая скорость введения составляет 40–60 капель/мин, при превышении данных значений возможно появление побочных эффектов, таких как сухой кашель (3%), першение в горле (5%) и гиперемия кожи лица (4%)[5] [28].

Результатом применения препарата является более благоприятное течение АБП и существенное снижение риска развития осложнений, а также уменьшение сроков нахождения в стационаре и затрат на лечение.

Далее приводим собственный опыт применения Ремаксола.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка З. 55 лет поступила в стационар с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, отечность ног, ноющую боль и тяжесть в правом подреберье, увеличение живота, метеоризм, сухость во рту, желтушность кожных покровов и жидкий стул до 6 раз в сут.

[3] Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=18c5e13e-0de7-4999-95b9-24efe07393d4.
[4] Там же.
[5] Там же.

● ***Таблица 2.*** Компоненты Ремаксола и их эффекты
● ***Table 2.*** Components of Remaxol and their effects

Компонент	Фармакологическая группа	Эффект
Никотинамид	Витамин группы В (B_3)	Субстратно стимулирует синтез NAD и NADP, которые акцептируют и переносят p^+ в многочисленных ОВР, стабилизируя синтетические процессы в гепатоцитах и их энергообеспечение [25]
Метионин	Аминокислота, гепатопротектор, метаболическое средство	Увеличивает эндогенный SAMe в гепатоцитах с активацией процессов трансметилирования и транссульфатирования и аминопропилирования, способствуя нивелированию токсического повреждения гепатоцитов при ОАГ
N-метилглюкамин	Соединение D-сорбита. Детоксицирующее средство	Иммуномодулирующий, противовоспалительный, анальгетический, активирует стволовые клетки [26]
Янтарная кислота	Метаболическое средство	Субстратное антигипоксическое действие: коррекция митохондриальной дисфункции гепатоцитов путем стабилизации сукцинатоксидазного звена окисления и сохранением пула GSH. Паракринное действие: через специфические G-сопряженные рецепторы (GPR91) взаимодействует с клетками Ито и активирует их, что приводит к усилению синтетической функции (синтез компонентов внеклеточного матрикса) и стимуляции регенерации гепатоцитов, а также их метаболизма [25]
Инозин	Анаболик	Увеличивает пул пуриновых нуклеотидов (АТФ, гуанозинтрифосфата) и вторичных мессенджеров (цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата), а также нуклеиновых кислот. Помимо этого, подавляет активность ксантиноксидазы, за счет чего снижает АФК [25, 26]
NaCl, KCl, MgCl2*6H2O, NaOH	–	Обеспечивают осмолярность и буферную емкость препарата

Анамнез: со слов пациентки, в 2021 г. пациентка впервые заметила желтушность кожных покровов и слизистых, лихорадку (до 39 °С), тошноту, слабость и боль в правом подреберье после употребления около 2 литров крепкого алкоголя и жирной пищи. Она вызвала скорую медицинскую помощь, которая доставила ее в приемное отделение с подозрением на острый калькулезный холецистит. После осмотра хирургом предварительный диагноз исключили, было установлено: гепатоспленомегалия неуточненного генеза, неуточненный гепатит и печеночная энцефалопатия. Пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение для дальнейшего обследования и лечения. После проведенных исследований был поставлен диагноз: «алкогольный гепатит». Состояние пациентки стабилизировалось через неделю, после выписки из больницы она чувствовала себя удовлетворительно. Последнее обострение пациентка отметила в январе 2024 г. после употребления большого количества алкоголя в течение 5 дней. Она была доставлена в приемное отделение скорой медицинской помощью с вышеуказанными жалобами. Пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение для дальнейшего лечения и наблюдения.

Наследственность: не отягощена.

Вредные привычки: ежедневное употребление крепкого алкоголя с короткими перерывами в течение последних 10 лет; в среднем ~700 мл/сут. По вопроснику AUDIT: 18 баллов (уровень потребления алкоголя наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить употребление алкоголя).

Объективный статус: состояние пациентки апатичное, на вопросы отвечает неохотно и односложно. Шкала Глазго – 13 баллов. Кожные покровы, видимые слизистые и склеры иктеричны, на лице, плечевом поясе и груди видны телеангиэктазии. Влажность кожи – гипергидроз по всему телу вне зависимости от времени суток. Эластичность кожи понижена. На верхних и нижних конечностях имеются рубцовые изменения после ожогов. Волосяной покров выражен нормально, оволосение по женскому типу. Ногти на руках и ногах не изменены. Определяется атрофия мышц плечевого пояса. Ладонный фиброматоз на фалангах IV и V пальцев кистей с обеих сторон. Модифицированный тест «Сетка LeGo» – 7 признаков, что позволяет предположить наличие у пациентки хронической алкогольной интоксикации. Тоны сердца приглушены, ритмичны, патологических шумов не выявляется. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД = 16. Язык обложен густым серым налетом. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме. При пальпации печень умеренно болезненна, край острый с неровным контуром, плотной консистенции. Нижний край печени выступает на 8 см из-под реберной дуги по среднеключичной линии. Размеры печени по Курлову – 16 × 14 × 12 см. Желчный пузырь и поджелудочная железа при пальпации безболезненны, симптомы Ортнера, Захарьина, Василенко, Мерфи, Георгиевского – Мюсси – отрицательные. При глубокой пальпации поджелудочной железы в зоне Шоффара головка не определяется, в точках Дежардена, Мейо – Робсона умеренно болезненна. Селезенка пальпируется, гладкая, эластичная, выступает на 3 см из-под края реберной дуги, размеры при перкуссии – 8 × 15 см. Стул по бристольской шкале – 6-й, 7-й тип, до 6 раз в сут. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 ударов в мин., ритм правильный. Артериальное давление (АД) – 130/70 мм рт. ст. Сатурация – 98%. Температура тела – 37,8 °С. Рост – 160 см. Вес – 86 кг. Индекс массы тела – 33,59 (ожирение 2-й степени).

Результаты лабораторно-инструментальных исследований (при поступлении) – общий анализ крови: эритроциты – 4,68 х 10^{12}/л, гемоглобин – 14,80 г/дл, гематокрит – 44,50%, средний объем эритроцитов – 96,00 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 33,30 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 35,30 г/дл, ширина распределения эритроцитов – 14,9%, лейкоциты – 10,4 х 10^{9}/л, тромбоциты – 140 х 10^{9}/мкл, АЛТ – 110,2 ЕД/л, АСТ – 123,4 ЕД/л, билирубин – 54,8 мкмоль/л, ГГТП – 624,5 ЕД/л, глюкоза – 5,7 ммоль/л, креатинин – 123 мкмоль/л, калий – 4,1 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, протромбиновое время (ПТВ) – 12,4 с, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,2.

Маркеры вирусных гепатитов В/С: отрицательны.

Инструментальные исследования. Компьютерная томография брюшной полости: гепатоспленомегалия. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, эхогенность печени снижена, определяется гетерогенность паренхимы печени, внутрипеченочные желчные протоки расширены.

ЭГДС: хронический гастрит антрального отдела. Варикозно-расширенные вены пищевода. Просвет кишки свободен. Фатеров сосок 5–6 мм. Слизистая желудка в антральном отделе бледно-розового цвета. Устье свободно.

Консультация психиатра-нарколога: психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя: синдром зависимости (алкоголизм).

Диагноз: «Острый алкогольный гепатит в сочетании с хронической алкогольной гепатопатией. Нетяжелое течение (MELD: 16. Индекс Мэддрея: 13.92)».

Проводимое лечение до назначения Ремаксола:

- Диета: стол № 5а.
- Адеметионин внутривенно 1200 мг/сут, курс 14 дней.
- Пантопразол 40 мг 1 раз в сут., курс 4 нед.
- Гидроксизин 12,5 мг/сут (при тревоге и бессоннице).

После курса проведенной терапии пациентка отмечает незначительное улучшение состояния. Значимых изменений по лабораторным данным не регистрировалось (MELD: 16. Индекс Мэддрея: 12,54). Затем гепатопротектор адеметионин был заменен на Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»), который вводился внутривенно капельно в дозировке 400 мл/сут, курсом 10 дней.

На фоне проводимой терапии отмечено: улучшение общего состояния, коррекция психического статуса, уменьшение выраженности гепатоспленомегалии. Результаты лабораторно-инструментальных исследований (после курса Ремаксола): АЛТ – 55,7 ЕД/л, АСТ – 58,9 ЕД/л, билирубин – 28,4 мкмоль/л, ГГТП – 292,3 ЕД/л, креатинин – 98,3 мкмоль/л, билирубин – 28,4 мкмоль/л,

ПТВ – 11 с, МНО – 1,1. Течение ОАГ определяется как легкое (MELD: 10. Индекс Мэддрея: 6,06), прогноз выживаемости >10 лет.

Данный клинический пример позволяет проиллюстрировать эффективность применения комплексного гепатопротектора Ремаксол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире частота встречаемости ОАГ среди людей, злоупотребляющих алкоголем, весьма высока. Важным этапом лечения данной патологии является выбор гепатопротектора, который был бы эффективен и безопасен для пациентов. На данный момент одним из перспективных и оптимальных по соотношению цена–качество лекарственным средством является отечественный препарат из группы комбинированных гепатопротекторов – Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). На основе обзора российской и зарубежной литературы, а также личного опыта применения Ремаксола в стационаре, можно сделать вывод, что данное фармакологическое средство способствует более благоприятному течению ОАГ, существенному снижению риска развития осложнений, а также уменьшению сроков нахождения в стационаре и затрат на лечение.

Поступила / Received 22.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024
Принята в печать / Accepted 08.05.2024

Список литературы / References

1. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
2. Маев ИВ, Абдурахманов ДТ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108–116. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezn-pecheni-sovremennoe-sostoyanie-problemy?ysclid=lvw45yyez886359409.
Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(4):108–116. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/alkogolnaya-bolezn-pecheni-sovremennoe-sostoyanie-problemy?ysclid=lvw45yyez886359409.
3. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Сиволап ЮП, Луньков ВД, Жаркова МС, Масленников РВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164.
Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS, Maslennikov RV. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164.
4. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Еремина ЕЮ, Кривошеев АБ, Сас ЕИ, Тарасова ЛВ и др. *Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/711_1.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–181. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018.
6. Im GY. Acute Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(1):81–98. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.005.
7. Kasper P, Lang S, Steffen HM, Demir M. Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Liver Int*. 2023;43(10):2078–2095. https://doi.org/10.1111/liv.15701.
8. Полухина АВ, Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Хайменова ТЮ. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2017;(15):104–111. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-104-111.
Polukhina AV, Vinnitskaya EV, Sandler YG, Khaimenova TY Ademethionine in therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(15):104–111. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-104-111.
9. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(4):408–416. https://doi.org/10.1093/alcalc/agz036.
10. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med*. 2022;387(26):2436–2448. https://doi.org/10.1056/NEJMra2207599.
11. Gao B, Ahmad MF, Nagy LE, Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2019;70(2):249–259. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.023.
12. Fairfield B, Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. *JHEP Rep*. 2020;3(2):100220. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100220.
13. Rattan P, Shah VH. Review article: current and emerging therapies for acute alcohol-associated hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):28–40. https://doi.org/10.1111/apt.16969.
14. Chaudhry H, Sohal A, Iqbal H, Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol*. 2023;29(17):2551–2570. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i17.2551.
15. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785–790. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.042.
16. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ, Солодовникова ОИ. Новое руководство Американской коллегии гастроэнтерологов по алкогольной болезни печени: в центре внимания – гепатит. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):58–66. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-rukovodstvo-amerikanskoy-kollegii-gastroenterologov-po-alkogolnoy-bolezni-pecheni-v-tsentre-vnimaniya-gepatit.
Pimanov SI, Makarenko EV, Solodovnikova OI. The new guidelines of the American college of gastroenterologists on alcoholic liver disease: the hepatitis is in the spotlight. *Consilium Medicum*. 2018;20(8):58–66. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-rukovodstvo-amerikanskoy-kollegii-gastroenterologov-po-alkogolnoy-bolezni-pecheni-v-tsentre-vnimaniya-gepatit.
17. Смирнова ВН. Скрининг алкогольных проблем в общемедицинской практике. *Наркология*. 2010;9(8):65–71. Режим доступа: http://www.narkotiki.ru/50_439033.htm.
Smirnova VN. Screening alcohol related problems in general practice. *Narcology*. 2010;9(8):65–71. (In Russ.) Available at: http://www.narkotiki.ru/50_439033.htm.
18. Диомидова ВН, Агафонкина ТВ, Валеева ОВ, Спиридонова ТК. *Ультразвуковая диагностика органов брюшной полости*. Чебоксары: Изд-во Чувашского государственного университета; 2015. 104 с.
19. Тарасова ЛВ, Цыганова ЮВ, Опалинская ИВ, Иванова АЛ. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):72–77. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ECG-164-4-72-77.
Tarasova LV, Tsyganova YV, Opalinskaya IV, Ivanova AL. Overview of laboratory diagnostic methods used in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) at the modern stage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4):72–77. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ECG-164-4-72-77.
20. Jophlin LL, Singal AK, Bataller R, Wong RJ, Sauer BG, Terrault NA, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(1):30–54. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002572.
21. Pei Y, Liu H, Yang Y, YangY, Jiao Y, Tay FR, Chen J. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects.

Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:2835787. https://doi.org/10.1155/2018/2835787.
22. Wakil A, Niazi M, Meybodi MA, Pyrsopoulos NT. Emerging Pharmacotherapies in Alcohol-Associated Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(1):116–126. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.06.012.
23. Farooqui N, Elhence A, Shalimar. A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):155–173. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.017.
24. Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2021;75(Suppl 1):S67–S81. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013.
25. Ильченко ЛЮ, Оковитый СВ. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(2):16–21. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
Ilchenko LYu, Okovity SB. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2016;6(2):16–21. (In Russ.) https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
26. Бондаренкова ОА, Крикова АВ, Иванишкина ЕВ. Алкогольная болезнь печени: медицинская и фармацевтическая помощь в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023;22(1):205–223. https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.1.28.
Bondarenkova OA, Krikova AV, Ivanishkina EV. Alcoholic liver disease: medical and pharmaceutical care in the Russian Federation. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2023;22(1):205–223. (In Russ.) https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.1.28.
27. Ильченко ЛЮ, Парфенов СА, Тумаев ИЕ. Клинико-экономическая эффективность препарата ремаксол в лечении алкогольного гепатита в реальной практике. *Архивъ внутренней медицины*. 2024;14(1):23–29. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29.
Il'chenko LYu, Parfenov SA, Tumayev IYe. Real-world clinical and economic efficacy of succinate-based therapy with remaxol of alcohol hepatitis. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2024;14(1):23–29. (In Russ.) https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-23-29.
28. Стельмах ВВ, Бакулин ИГ, Коваленко АЛ, Козлов ВК. Эффективность ремаксола у пациентов с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(6):25–31. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-6-25-31.
Stelmakh VV, Bakulin IG, Kovalenko AL, Kozlov VK. Efficacy of remaxol in patients with alcoholic liver disease. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2022;85(6):25–31. (In Russ.) https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-6-25-31.
29. Стельмах ВВ, Коваленко АЛ, Попова ВБ, Успенский ЮП, Морозов ВГ, Беликова ТН и др. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1470–1476. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201266.
Stelmakh VV, Kovalenko AL, Popova VB, Uspenskiy UP, Morozov VG, Belikova TN et al. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(12):1470–1476. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201266.
30. Тарасова ЛВ, Арямкина ОЛ, Волкова ТВ. Опыт лечения лекарственного поражения печени. *РМЖ*. 2020;(11):35–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opyt_lecheniya_lekarstvennogo_poragheniya_pecheni/.
Tarasova LV, Aryamkina OL, Volkova TV. Experience in treating drug-induced liver injury. *RMJ*. 2020;(11):35–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opyt_lecheniya_lekarstvennogo_poragheniya_pecheni/.
31. Шилов ВВ, Шикалова ИА, Васильев СА, Лоладзе АТ, Батоцыренов БВ. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):45–48. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-729820120107.
Shilov VV, Shikalova IA, Vasil'ev SA, Loladze AT, Batotsyrenov BV. Characteristics of the pharmacological treatment of toxic liver damage in patients with an alcohol abused syndrome and an acute severe ethanol poison. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(1):45–48. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-729820120107.
32. Суханов ДС, Виноградова ТИ, Заболотных НВ, Васильева СН, Витовская МЛ. Гепатопротекторная активность ремаксола и S-аденозил-L-метионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда. *Архив патологии*. 2013;75(2):25–29. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2013/2/1000419552013021025.
Sukhanov DS, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, Vasil'eva SN, Vitovskaia ML. The hepatoprotective activity of remaxol and S-adenosyl-L-methionine for liver damage caused by reserve-series antituberculosis drugs. *Arkhiv Patologii*. 2013;75(2):25–29. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2013/2/1000419552013021025.
33. Безбородова ОА, Немцова ЕР, Венедиктова ЮБ, Якубовская РИ, Александрова ЛН, Коваленко АЛ. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):18–22. Режим доступа: https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/69/67.
Bezborodova OA, Nemtsova ER, Venediktova YB, Yakubovskaya RI, Aleksandrova LN, Kovalenko AL. Experimental study of remaxol as a maintenance therapy drug in conventional and high-dose tumor chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;76(5):18–22. (In Russ.) Available at: https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/69/67.
34. Шилов ВВ, Шикалова ИА, Васильев СА, Батоцыренов БВ, Андрианов АЮ. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. *Клиническая медицина*. 2013;(2):45–48. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18801184.
Shilov VV, Shikalova IA, Vasiliev SA, Batotsyrenov BV, Andrianov AY. Correction of metabolic disorders in the treatment of alcoholic liver damage in patients with acute alcohol poisoning. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2013;(2):45–48. Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18801184.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Скворцов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, В.В. Коломыцев**
Написание текста – **В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Сбор и обработка материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Обзор литературы – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**
Анализ материала – **Е.М. Скворцова, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Статистическая обработка – **Л.В. Горюнова**
Редактирование – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Скворцов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**
Study concept and design – **Vsevolod V. Skvortsov, Ekaterina M. Skvortsova, Victor V. Kolomytsev**
Text development – **Vsevolod V. Skvortsov, Ekaterina M. Skvortsova, 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**
Material analysis – **Ekaterina M. Skvortsova, Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Statistical processing – **Lidia V. Goryunova**
Editing – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
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; 400066, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru

Скворцова Екатерина Михайловна, врач общей практики, ООО «Медси-Волгоград»; 400117, Россия, Волгоград, бульвар 30-летия Победы, д. 43, kat.sqo@gmail.com

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

Горюнова Лидия Владимировна, студентка, 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, 400066, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Ekaterina M. Skvortsova, General Practitioner, Medsi-Volgograd LLC; 43, 30-letiya Pobedy Boulevard, Volgograd, Russia, 400117, kat.sqo@gmail.com

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-190

Оригинальная статья / Original article

Изучение предикторов рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита

А.К. Гусева✉, https://orcid.org/0000-0002-4244-6815, ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

А.В. Охлобыстин, https://orcid.org/0000-0002-4617-2292, okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

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

Резюме

Введение. Рецидивы возникают у 30–50% пациентов с IgG_4-ассоциированным склерозирующим холангитом. Согласно исследованиям, рецидивы повышают риск развития злокачественных новообразований. Влияние поддерживающей терапии глюкокортикостероидами на предотвращение рецидива изучено недостаточно. Это определяет актуальность изучения предикторов рецидива и разработку эффективных методов их профилактики.

Цель. Определить предикторы рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте от 18 лет и старше с верифицированным IgG_4-ассоциированным склерозирующим холангитом (n = 32). Проведен поиск возможных предикторов рецидива с построением прогностической модели вероятности развития рецидива. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании рецидива применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 33 (16–60) мес. Задержка в постановке диагноза (медиана 10,5 [4,8; 22,5] мес.) была связана с ошибочным установлением диагноза первичного склерозирующего холангита (41,2%) или злокачественного новообразования желчных протоков (43,8%). Хирургическим вмешательствам подверглись 50% пациентов. Рецидивы заболевания отмечались у 34,4% (n = 11) пациентов. Уровень IgG_4 сыворотки крови до начала терапии глюкокортикостероидами ⩾ 2,24 г/л, а также задержка в постановке диагноза на ⩾ 17 мес. были связаны с возникновением рецидивов (p = 0,040 и p = 0,049 соответственно). Полиорганное поражение, хирургические вмешательства в анамнезе у пациентов с внепеченочными билиарными стриктурами повышали риск развития рецидива в 85 (p = 0,001) и 12 (p = 0,047) раз соответственно. Наличие билиарных стриктур ниже конфлюенса снижало риск рецидива в 7,5 раза (p = 0,032).

Выводы. Полиорганное поражение, наличие внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных билиарных стриктур, предшествующие хирургические вмешательства у пациентов с внепеченочными билиарными стриктурами, высокий уровень IgG_4 в сыворотке крови и поздняя диагностика являются возможными предикторами рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита.

Ключевые слова: иммуноглобулины G_4, логистическая регрессия, ROC-анализ, аутоиммунный панкреатит, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Гусева АК, Охлобыстин АВ. Изучение предикторов рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита. *Медицинский совет*. 2024;18(8):108–115. https://doi.org/10.21518/ms2024-190.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Identification of relapse predictors of IgG_4-related sclerosing cholangitis

Anna K. Guseva✉, https://orcid.org/0000-0002-4244-6815, ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

Alexey V. Okhlobystin, https://orcid.org/0000-0002-4617-2292, okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

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

Abstract

Introduction. Relapses occur in 30–50% of patients IgG_4-related sclerosing cholangitis. Relapses may act an independent risk factor for malignancy development and the need in maintenance therapy for relapse prevention is still uncertain. Thus, studying relapse predictors and developing reliable preventive approaches is an important area of research for this condition.

Aim. To determine relapse predictors of IgG_4-related sclerosing cholangitis.

Materials and methods. A single-center dynamic bidirectional observational study was conducted in patients aged 18 years and older with verified IgG_4-related sclerosing cholangitis (n = 32). We searched for possible factors influencing the relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis. The development of a prognostic model for the relapse probability was carried out using logistic regression. ROC analysis was used to assess the diagnostic performance of quantitative variables in predicting of relapse.

Results. The median follow-up period was 33 (16–60) months. The majority of patients with IgG_4-related sclerosing cholangitis were male (71.9%), median age was 59 ± 13 years. In most patients, delayed diagnosis (median 10.5 [4.8; 22.5] months) was associated with overdiagnosis of primary sclerosing cholangitis (41.2%) or bile duct malignancy (43.8%). Surgical interventions were performed in 50% of patients. Median serum IgG_4 level was 2.70 g/L [1.92; 6.48], and 21.9% of patients had normal serum IgG_4 level. Disease relapse developed in 34.4% (n = 11) of patients. Serum IgG_4 level before glucocorticosteroid

© Гусева АК, Охлобыстин АВ, 2024

therapy ⩾ 2.24 g/L and a delay in diagnosis by ⩾ 17 months were associated with the relapse (p = 0.040 and p = 0.049 respectively). Multi-organ involvement, and extrahepatic localization of biliary strictures in the patients with the history of surgical interventions increased the risk of relapse 85 (p = 0.001) and 12 (p = 0.047) fold, respectively. The presence of biliary strictures below the confluence reduced the risk of relapse 7.5 fold (p = 0.032).
Conclusions. Possible predictors of IgG_4-related sclerosing cholangitis relapse may include multi-organ involvement, intrahepatic and proximal extrahepatic strictures, prior surgical interventions in patients with extrahepatic strictures, high serum IgG_4 level, and delayed diagnosis.

Keywords: immunoglobulins G_4, logistic regression, ROC-analysis, autoimmune pancreatitis, glucocorticoids

For citation: Guseva AK, Okhlobystin AV. Identification of relapse predictors of IgG_4-related sclerosing cholangitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):108–115. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-190.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

IgG_4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG_4-СХ) является одним из проявлений IgG_4-ассоциированной болезни (IgG_4-АБ), которое характеризуется воспалительной инфильтрацией IgG_4-положительными плазматическими клетками и фиброзированием желчных протоков, что приводит к образованию стриктур [1, 2]. Распространенность IgG_4-СХ достигает 2 случая на 100 000 человек [3]. IgG_4-СХ чаще встречается у мужчин (соотношение 4:1) старше 60 лет [4, 5]. У 30–50% пациентов после отмены глюкокортикостероидов (ГКС) наблюдается рецидив IgG_4-СХ в течение 6 мес. после прекращения лечения [6, 7]. Предикторы рецидива IgG_4-СХ не установлены, к возможным факторам риска обострения относят вовлечение внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков, вовлечение нескольких органов, повышенный уровень IgG_4 в сыворотке до и после терапии [2, 8, 9]. При рецидиве поражение может сохранить прежнюю локализацию (желчные протоки), но также возможно вовлечение других органов [2]. Количество исследований, посвященных IgG_4-СХ, ограниченно, и часть имеющихся данных основана на результатах исследований по аутоиммунному панкреатиту I типа (АИП) и IgG_4-АБ. Также существуют противоречивые данные относительно необходимости поддерживающей терапии после достижения ремиссии [8, 10–13]. Кроме того, многофакторным анализом было выявлено, что рецидив IgG_4-СХ являлся независимым фактором риска для развития злокачественных новообразований [11]. Это подчеркивает необходимость поиска предикторов рецидива и разработки эффективных методов их профилактики и осложнений IgG_4-СХ.

Целью нашей работы является определение предикторов рецидива IgG_4-СХ, что, возможно, позволит выявить пациентов из группы риска, а также определить частоту наблюдений и тактику ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

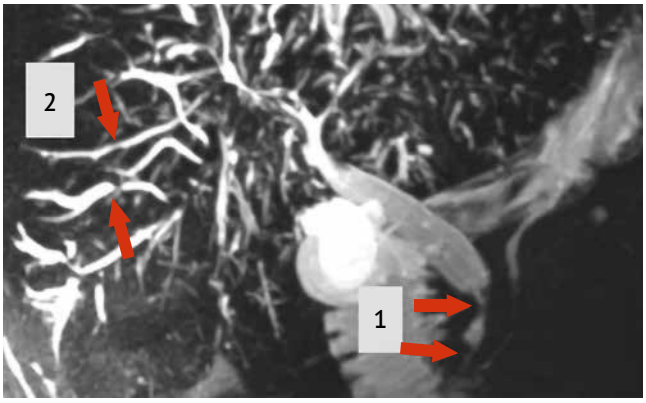
Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте от 18 лет и старше с верифицированным IgG_4-СХ (n = 32), госпитализированные в период с 2019 по 2024 г. Для диагностики IgG_4-СХ использованы критерии HISORt [8]. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, терминальная стадия почечной и/или печеночной недостаточности, верифицированная холангиокарцинома. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Сеченовского университета, каждый пациент дал письменное информированное согласие. Был проведен поиск и анализ возможных факторов, влияющих на рецидив IgG_4-СХ, таких как возраст, пол, наличие профессиональных вредностей, время до подтверждения диагноза, предшествующие хирургические вмешательства, уровень IgG_4 сыворотки до и после терапии, применение поддерживающей терапии ГКС, клинические проявления, локализация билиарных стриктур, а также вовлечение поджелудочной железы и других органов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Построение прогностической модели вероятности развития рецидива выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании рецидива применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Статистически значимым считалось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

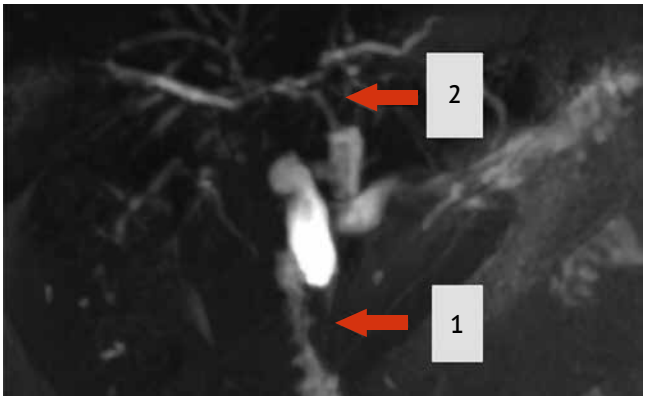
Среди 32 пациентов с IgG_4-СХ было 71,9% (95% ДИ 53,3–86,3) мужчин, средний возраст составил 59 ± 13 лет (27–81), 43% (95% ДИ 26,4–62,3) были «синими» воротничками, т. е. рабочими промышленных предприятий. Медиана времени до постановки диагноза составила

● ***Рисунок 1.*** Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с IgG_4-ассоциированным склерозирующим холангитом, 2-й тип
● ***Figure 1.*** Magnetic resonance cholangiopancreatography in a patient with IgG_4-related sclerosing cholangitis, type 2



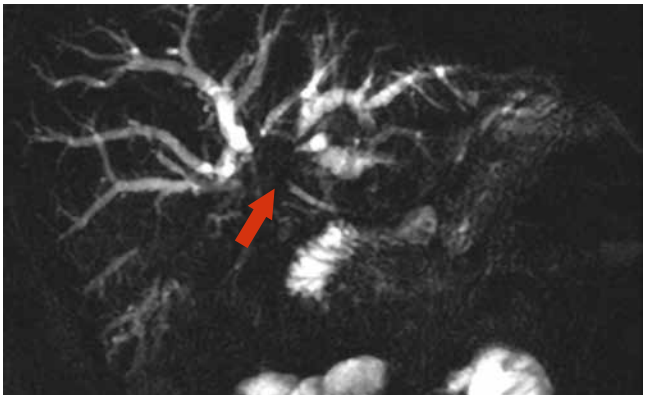
Стриктура дистальной трети общего желчного протока (стрелка 1), мультифокальные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков (стрелка 2)
Stricture in the distal portion of the common bile duct (arrow 1) and multifocal strictures of the intrahepatic bile ducts (arrow 2)

● ***Рисунок 2.*** Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с IgG_4-ассоциированным склерозирующим холангитом, 3-й тип
● ***Figure 2.*** Magnetic resonance cholangiopancreaticography in a patient with IgG_4-related sclerosing cholangitis, type 3



Стриктура дистальной трети холедоха (стрелка 1), стриктура в области конфлюенса (стрелка 2)
Strictures in the distal portion of the common bile duct (arrow 1) and hepatic hilar lesions (arrow 2)

● ***Рисунок 3.*** Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с IgG_4-ассоциированным склерозирующим холангитом, 4-й тип
● ***Figure 3.*** Magnetic resonance cholangiopancreaticography in a patient with IgG_4-related sclerosing cholangitis, type 4



Стриктура в области конфлюенса (стрелка)
Hepatic hilar stricture (arrow)

10,5 [4,8; 22,5] мес., при этом у 41,2% (95% ДИ 21,1–56,3) пациентов изначально был ошибочно установлен диагноз первичного склерозирующего холангита (ПСХ), а у 43,8% (95% ДИ 26,4–62,3) – злокачественное новообразование желчных протоков. Хирургическое вмешательство до окончательного установления диагноза было проведено у 50% (95% ДИ 31,9–68,1) пациентов, включая холецистэктомию с резекцией сегментов печени (n = 1), формирование холедохоэнтероанастомоза и гастроэнтероанастомоза (n = 3), корпорокаудальную резекцию поджелудочной железы (n = 1), стентирование желчных протоков (n = 15). Также был зафиксирован один случай проведения химиотерапии в течение двух лет из-за ошибочно диагностированной холангиокарциномы. Клиническая картина заболевания характеризовалась абдоминальной болью у 71,9% пациентов (95% ДИ 53,3–86,3), механической желтухой у 78,1% (95% ДИ 60,0–90,7), снижением массы тела у 75,0% (95% ДИ 56,6–88,5). Медиана уровня сывороточного IgG_4 составила 2,70 г/л [1,92; 6,48], при этом 21,9% (95% ДИ 9,3–40,0) пациентов имели нормальный уровень IgG_4. Изолированный IgG_4-СХ без сопутствующего АИП был у 6 (18,8%) пациентов (95% ДИ 7,2–36,4). При оценке холангиографической картины 1-й тип выявлен у 23,3% пациентов (95% ДИ 9,9–42,3), 2-й тип – у 30,0% (95% ДИ 14,7–49,4) (*рис. 1*), 3-й тип – у 3,4% (95% ДИ 0,1–17,2) (*рис. 2*), 4-й тип – у 20,0% (95% ДИ 7,7–38,6) (*рис. 3*) и неклассифицируемый тип у 23,3% (95% ДИ 9,9–42,3). Характеристика исследуемых пациентов представлена в *табл. 1*.

Рецидив был отмечен у 34,4% (n = 11) пациентов. Медиана времени от начала терапии до возникновения рецидива составила 5 (1–16) мес. При оценке влияния возраста, пола, вовлечения поджелудочной железы, наличия поддерживающей терапии, уровня IgG_4 сыворотки крови после терапии ГКС на риск рецидива статистически значимые связи установлены не были. Медиана уровня IgG_4 сыворотки крови перед началом терапии ГКС у пациентов с последующим развитием рецидива IgG_4-СХ составила 3,15 (2,60–3,99) г/л (*табл. 2*, *рис. 4*). Для оценки вероятности развития рецидива IgG_4-СХ в зависимости от уровня IgG_4 сыворотки был проведен ROC-анализ. Пороговое значение сывороточного IgG_4 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,24 г/л (*рис. 5*). Обострение IgG_4-СХ прогнозировалось при значении уровня IgG_4 сыворотки выше данной величины или равном ей, чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 56,2% соответственно (*табл. 3*).

Была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии для определения вероятности рецидива в зависимости от поражения других органов, помимо желчных протоков. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$
$$z = -2{,}251 + 4{,}449X_{ПО},$$

где P – вероятность обострения, $X_{ПО}$ – полиорганность (0 – изолированное поражение желчных протоков, 1 – внебилиарные поражения). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$).

● ***Таблица 1.*** Характеристика пациентов с IgG_4-ассоциированным склерозирующим холангитом (n = 32)
● ***Table 1.*** Characteristics of patients with IgG_4-associated sclerosing cholangitis (n = 32)

Параметр		Значение
Пол, n (%)	Мужской пол	23 (71,9), 95% ДИ 53,3–86,3
	Женский пол	9 (28,1), 95% ДИ 13,7–46,7
Профессия, n (%)	«белые воротнички»	18 (56,2), 95% ДИ 37,7–46,7
	«синие воротнички»	14 (43,8) 95% ДИ 26,4–62,3
Хирургические вмешательства в анамнезе, n (%)		16 (50,0), 95% ДИ 31,9–68,1
Период до установления диагноза (мес.), Me (Q_1-Q_3), [min; max]		10 (4,8–22,5) [1,0; 94,0]
Уровень IgG_4 сыворотки до начала терапии (г/л), Me (Q_1-Q_3), [min; max]		2,62 (1,88–3,56), [0,13; 9,95]
Уровень IgG_4 сыворотки после терапии (г/л), Me (Q_1-Q_3), [min; max]		1,60 (1,00–2,00), [0,59; 5,86]
Бессимптомное течение, n (%)		1 (3,1), 95% ДИ 0,1–16,2
Абдоминальная боль, n (%)		23 (71,9), 95% ДИ 53,3–86,3
Желтуха, n (%)		25 (78,1), 95% ДИ 60,0–90,7
Похудание, n (%)		24 (75,0), 95% ДИ 56,6–88,5
Кожный зуд, n (%)		12 (37,5), 95% ДИ 21,1–56,3
Астенический синдром, n (%)		14 (43,8), 95% ДИ 26,4–62,3
Диарея, n (%)		6 (18,8), 95% ДИ 7,2–36,4

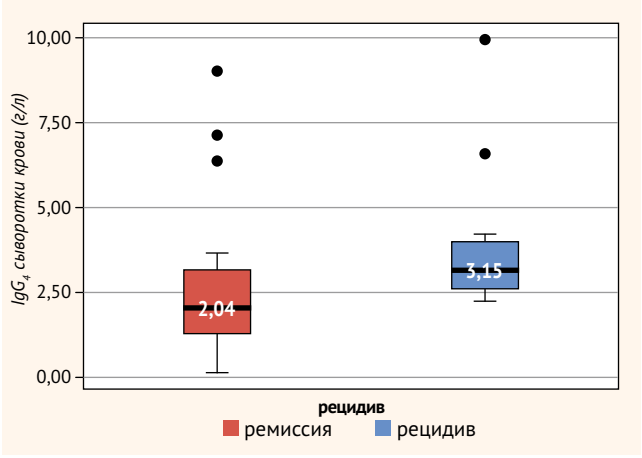
● ***Таблица 2.*** Медиана уровня IgG_4 сыворотки крови у пациентов с и без рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Table 2.*** Median serum IgG_4 levels in patients with and without relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis

Категории	IgG_4 сыворотки крови (г/л)			p
	Me	Q_1-Q_3	n	
ремиссия	2,04	1,29–3,17	16	0,04
рецидив	3,15	2,60–3,99	10	

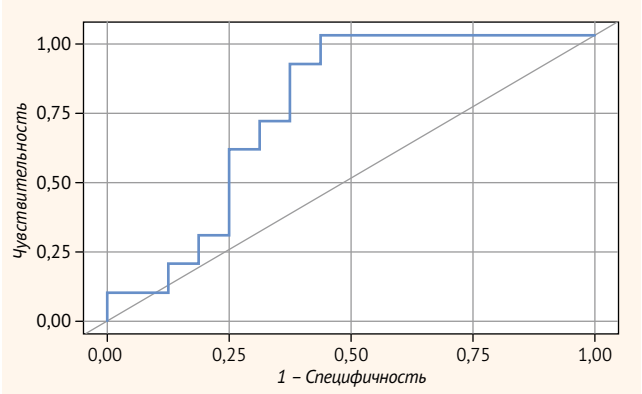
Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,7% наблюдаемой дисперсии рецидива. Шансы рецидива увеличивались в 85 раз при наличии вовлечения других органов в сравнении с изолированным поражением желчных протоков (*табл. 4*). В *табл. 5* представлено распределение внебилиарных локализаций при IgG_4-СХ.

Также была разработана прогностическая модель для определения вероятности рецидива в зависимости от

● ***Рисунок 4.*** Анализ уровня IgG_4 сыворотки крови в зависимости от наличия рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Figure 4.*** Analysis of serum IgG_4 levels in patients with and without relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis



● ***Рисунок 5.*** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива от уровня IgG_4 сыворотки
● ***Figure 5.*** ROC curve characterizing the relation of relapse probability to the serum IgG_4 level



Площадь под ROC-кривой составила 0,744 ± 0,105 с 95% ДИ: 0,538–0,949. Полученная модель была статистически значимой (p = 0,040)

● ***Таблица 3.*** Пороговые значения уровня IgG_4 сыворотки крови для прогнозирования рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Table 3.*** Cut-off values of serum IgG_4 for predicting relapse of IgG_4-associated sclerosing cholangitis

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
3,11	60,0	75,0	60,0	75,0
3,00	60,0	68,8	54,5	73,3
2,70	**70,0**	**68,8**	**58,3**	**78,6**
2,67	70,0	62,5	53,8	76,9
2,50	90,0	62,5	60,0	90,9
2,28	90,0	56,2	56,2	90,0
2,24	100,0	56,2	58,8	100,0

Примечание. PPV (Positive predictive value) – предсказательная ценность положительного результата; NPV (Negative predictive value) – предсказательная ценность отрицательного результата.

локализации стриктуры. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = 0{,}406 - 2{,}015X_{\text{внепжп}},$$

где P – вероятность обострения, $X_{\text{внепжп}}$ – локализация стриктур (0 – внутрипеченочные + проксимальные внепеченочные, 1 – ниже конфлюенса). Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p = 0,019). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,8% наблюдаемой дисперсии рецидива. Шансы рецидива IgG_4-СХ снижались в 7,5 раза в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков по сравнению с внутрипеченочными и проксимальными внепеченочными стриктурами (*табл. 6*).

Была выявлена связь между проведением хирургического вмешательства и рецидивом IgG_4-СХ только в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков, что повышало риск рецидива в 12 раз (*табл. 7*).

Дополнительно был проведен ROC-анализ для оценки влияния задержки в установлении диагноза на развитие рецидива. Пороговое значение времени до установления диагноза в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 17 мес., рецидив прогнозировался выше данной величины или равным ей, чувствительность и специфичность модели составили 63,6 и 81,0% соответственно (*табл. 8*, *рис. 6*).

ОБСУЖДЕНИЕ

IgG_4-СХ является относительно новым заболеванием. Прогноз при IgG_4-СХ считается благоприятным, т. к. отмечается быстрый и отчетливый ответ на терапию ГКС, и также зарегистрированы случаи спонтанной ремиссии [14, 15]. Однако все больше данных свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований среди пациентов с IgG_4-СХ, в т. ч. у пациентов с рецидивами [11, 16]. Рецидивы IgG_4-СХ остаются актуальной проблемой, поскольку неизвестны их предикторы и отсутствуют конкретные рекомендации по долгосрочному ведению данной группы пациентов [17–19]. Для профилактики

● ***Таблица 4.*** Характеристика связи предиктора модели (полиорганность) с вероятностью возникновения рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Table 4.*** Characterization of the association between multi-organ involvement and the probability of relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis

Предиктор	Однофакторный анализ	
	COR; 95% ДИ	p
полиорганность: внебилиарные поражения	85,499; 6,821–1071,698	0,001

● ***Таблица 5.*** Распределение внебилиарных поражений при IgG_4-ассоциированном склерозирующем холангите
● ***Table 5.*** Spectrum of extra-biliary lesions in IgG_4-related sclerosing cholangitis

Локализация	n	%	95% ДИ
Поджелудочная железа (аутоиммунный панкреатит 1-го типа)	26	81,2	63,6–92,8
Твердая мозговая оболочка (пахименингит)	1	3,1	0,1–16,2
Печень (псевдоопухоли)	5	15,6	5,3–32,8
Желчный пузырь (холецистит)	5	15,6	5,3–32,8
Слюнные железы (сиалоаденит)	3	9,4	2,0–25,0
Слезные железы (дакриоаденит)	3	9,4	2,0–25,0
Легкие (легочные инфильтраты)	6	18,8	7,2–36,4
Лимфатические узлы (медиастинальные, подмышечные, внутрибрюшные)	23	71,9	53,3–86,3
Забрюшинная клетчатка (ретроперитонеальный фиброз)	2	6,2	0,8–20,8
Почки (тубулоинтерстициальный нефрит)	3	9,4	2,0–25,0
Аорта (аортит)	1	3,1	0,1–16,2
Кишечник (язвенный илеит и эрозивный колит)	1	3,1	0,1–16,2
Щитовидная железа (тиреоидит)	3	9,4	2,0–25,0
Кожа	1	3,1	0,1–16,2

● ***Таблица 6.*** Характеристика связи предиктора модели (локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Table 6.*** Association between stricture localization and the probability of relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis (univariate analysis)

Предиктор	Однофакторный анализ	
	COR; 95% ДИ	p
локализация стриктур: внепеченочные желчные протоки (ниже конфлюенса)	0,133; 0,021–0,836	0,032

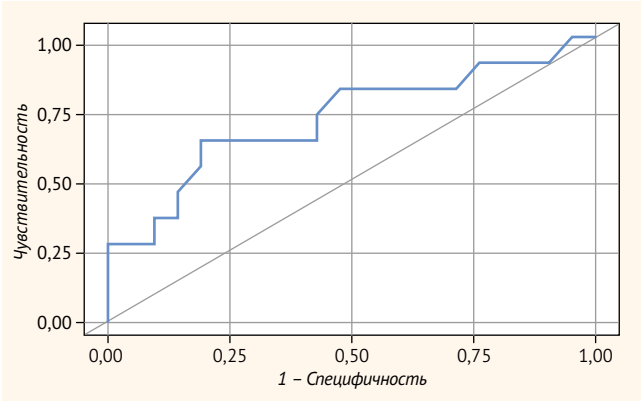
● ***Таблица 7.*** Характеристики связи предикторов модели (хирургические вмешательства и локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Table 7.*** Association between history of surgical interventions and stricture localization with the probability of relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis (multivariant analysis)

Предикторы	Многофакторный анализ	
	AOR; 95% ДИ	p
хирургические вмешательства	11,952; 1,037–137,827	0,047
локализация стриктур: внепеченочные желчные протоки	0,046; 0,004–0,573	0,017

● ***Таблица 8.*** Анализ связи медианы времени до установления диагноза с рецидивом IgG_4-ассоциированного склерозирующего холангита
● ***Table 8.*** Analysis of the association of median time to diagnosis with relapse of IgG_4-related sclerosing cholangitis

Категории	Время до установления диагноза (мес.)			p
	Me	Q_1-Q_3	n	
ремиссия	6,0	4,0–16,0	21	0,049
обострение	20,0	9,0–47,0	11	

● ***Рисунок 6.*** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива от времени до установления диагноза
● ***Figure 6.*** ROC curve characterizing the relation of the relapse probability to the time to diagnosis



Площадь под ROC-кривой составила 0,714 ± 0,101 с 95% ДИ: 0,516–0,912. Полученная модель была статистически значимой (p = 0,049)

рецидивов в азиатских странах часто используется тактика назначения низких доз ГКС (5–10 мг/сут) в качестве поддерживающей терапии [11, 12, 20]. В одном из исследований японских ученых выявлено, что риск повторного возникновения заболевания снижался с 58 до 23% при применении длительной поддерживающей терапии ГКС в низкой дозе (2,5–7,5 мг/сут в течение 3 лет) [21]. В западных странах, наоборот, рекомендуются более короткие курсы ГКС, при этом поддерживающие низкие дозы ГКС используются у пациентов с рефрактерным заболеванием или в случаях, когда болезнь рецидивирует вскоре после прекращения приема ГКС [8, 13]. В нашем исследовании не было обнаружено связи между поддерживающей терапией и частотой рецидивов, что возможно из-за малого размера выборки, т. к. поддерживающую терапию получили лишь 21,9% (n = 7) пациентов.

Согласно результатам исследований IgG_4-СХ чаще болели мужчины (76–85%) со средним возрастом 58,8 ± 12,3/63,3 ± 14,5 года [8, 9, 22]. Клинические проявления включали механическую желтуху (62–77%), потерю веса (51%), стеаторею (15%) и боль в животе (12,5–42%) [8, 9, 22], что соотносилось с результатами данного исследования. Однако абдоминальная боль была отмечена у большей части пациентов – 71,9% (n = 23). IgG_4-СХ часто сочетался с АИП 1-го типа (52–92%), а другие локализации включали: почки (26%), забрюшинное пространство (ретроперитонеальный фиброз, 9%), слюнные железы (сиалоаденит, 6–12%), лимфатические узлы (медиастинальные и подмышечные, 4–9%) и легкие (легочные инфильтраты, 4%) [8, 9, 22]. Лимфаденопатия (медиастинальных, подмышечных, внутрибрюшных лимфатических узлов) в нашем исследовании встречалась значительно чаще – 71,9% (n = 23), предположительно, это связано с тем, что в других исследованиях не учитывалась лимфаденопатия внутрибрюшных лимфатических узлов.

В австралийском исследовании MOSAIC, включавшем 67 пациентов с IgG_4-СХ, наиболее частым поражением желчевыводящих путей был 1-й тип (52%), характеризующийся стриктурами дистального отдела общего желчного протока, за ним следует 4-й тип (17%) со стриктурами, обнаруженными только в области конфлюенса, поражения желчевыводящих путей 2-го и 3-го типов были выявлены у 13,5 и 12% соответственно, а у 5% тип не был классифицирован [22]. В нашем исследовании чаще встречался 2-й и 1-й тип.

В исследовании A. Ghazale [8] у 3 (6%) из 53 пациентов с IgG_4-СХ было выявлено ВЗК, в нашем исследовании язвенный илеит и эрозивный колит были обнаружены у 1 пациента (3,1%), что указывает на дополнительные сложности в проведении дифференциальной диагностики с ПСХ. Также в данном исследовании у 18 пациентов (34%) подозревалось злокачественное новообразование, из них 4 пациентам была выполнена сегментарная гепатэктомия, резекция желчных протоков и гепатикоеюностомия в связи с подозрением на холангиокарциному, остальные 14 пациентов имели сопутствующий АИП и перенесли панкреатодуоденальную резекцию по поводу предполагаемого рака поджелудочной железы [8]. Выполнение чрезмерных оперативных вмешательств у пациентов с IgG_4-СХ может говорить о несовершенстве подходов в дифференциальной диагностике и, вероятно, недостаточной информированности врачей о IgG_4-АБ и IgG_4-СХ. Частота рецидивов после лечения не отличалась в группе пациентов, прошедших хирургическое лечение, и группе, получавшей стероиды (44 и 54% соответственно; p = 0,1), рецидивы возникали менее чем через 6 мес. после отмены преднизолона [8]. В результате нашего исследования факт проведения хирургического вмешательства влиял на риск рецидива только в случаях наличия стриктур внепеченочных желчных протоков. Вероятно, это связано с тем, что пациентам с дистальными стриктурами чаще выполняли стентирование желчных протоков и другие хирургические вмешательства, что приводило к увеличению частоты вторичного холангита и задерживало начало терапии ГКС. Проксимальные стриктуры оказались предиктором рецидива с частотой 64% по сравнению с 32% при наличии только дистальных стриктур (p = 0,02), а возраст пациентов, пол, клинические проявления (механическая желтуха), нормализация уровня IgG_4 сыворотки после лечения не отличались между пациентами с рецидивом и без [8]. В другом исследовании S. Cho, где было проанализировано 148 пациентов с IgG_4-СХ, у 59 пациентов, которые имели внутрипеченочные и проксимальные внепеченочные стриктуры, отмечалась меньшая чувствительность к стероидам (91% vs 100%; p = 0,008) и чаще возникал цирроз печени (9% vs 1%; p = 0,034) [23]. Кумулятивная безрецидивная выживаемость также была ниже у этой группы (67% vs 79% через 5 лет; p = 0,035) [23]. По данным проспективного исследования, в котором приняли участие 52 пациента с IgG_4-АБ, было установлено, что 39% пациентов имели рецидив заболевания в течение 1 года на фоне поддерживающей терапии преднизолоном (в дозировке 5–10 мг/сут), а среднее время до возникновения рецидива составило 7,05 ± 3,55 мес. [24]. Рецидивы заболевания наиболее часто наблюдались в желчных протоках (13,33%), слезных железах (12,50%), лимфатических узлах (11,76%) и поджелудочной железе (8,33%) [24]. Было установлено, что 87,5% пациентов, у которых произошел рецидив, имели поражение более 6 органов в начале терапии (p = 0,01) [24]. В другом исследовании, включавшем

72 пациента с IgG_4-СХ, были получены схожие результаты: частота рецидивов в группе с полиорганным поражением была выше (83,3%), а безрецидивная выживаемость составила 20 мес. в группе с изолированным поражением желчных протоков, что существенно превышало безрецидивную выживаемость в группе с множественными поражениями (3,1 мес., p = 0,01) [9]. По результатам нашего исследования вовлечение внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков также повышало риск рецидива IgG_4-СХ. В японском исследовании частота рецидивов была значительно выше в группе IgG_4-СХ с сопутствующим АИП (n = 34), чем в группе изолированного IgG_4-СХ (n = 9) (p = 0,046, log-rank-тест) [25]. В ходе нашего исследования не было выявлено значимых различий между данными группами. Вероятно, это обусловлено тем, что количество пациентов с изолированным IgG_4-СХ было недостаточным для проведения анализа. Однако при вовлечении других органов, помимо поджелудочной железы, риск рецидива IgG_4-СХ значительно увеличивался, предположительно, из-за более выраженной активности заболевания.

Кроме того, обсуждается влияние варианта терапии на частоту рецидива IgG_4-АБ. В метаанализе, включившем 1 169 пациентов с различными вариантами IgG_4-АБ, было обнаружено, что поддерживающая терапия ритуксимабом демонстрировала наименьшую частоту рецидивов по сравнению с другими видами лечения (ОШ = 0,10, 95% ДИ 0,01–1,63) [26]. А комбинированная терапия ГКС и стероидсберегающими препаратами обеспечивала меньшую частоту рецидивов, чем терапия только ГКС (ОШ = 0,39, 95% ДИ 0,20–0,80) [26]. Мы не проводили оценку влияния типа терапии на риск рецидива, поскольку большинство пациентов получали ГКС, лишь двое – ритуксимаб, а стероидсберегающие препараты использовались только после эпизода рецидива.

В некоторых исследованиях проводится поиск новых факторов, прогнозирующих вероятность рецидивов. Одно из исследований показало, что у пациентов с IgG_4-АБ (n = 48), у которых произошел рецидив, уровень сывороточного IgE на момент постановки диагноза был выше, чем у пациентов без рецидива (p = 0,001), пороговое значение IgE для прогнозирования рецидива составило ⩾ 380 кМЕ/л с чувствительностью 64% и специфичностью 88% [27]. В другом исследовании, включавшем 60 пациентов с IgG_4-АБ, было отмечено, что у пациентов с повышенным уровнем IgG_4, IgE и эозинофилов отношение рисков последующего рецидива IgG_4-АБ было выше: IgG_4 – медиана 8,58 г/л (ОШ = 6,2; 95% ДИ: 1,2–32,0), IgE – медиана 5,60 г/л (ОШ = 8,2; 95% ДИ: 1,4–50,0), эозинофилы – медиана 0,77 тыс/мкл (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 1,8–34,7) [28]. В исследовании M. Huggett, включавшем 115 пациентов с IgG_4-АБ, было показано, что отсутствие снижения и нормализации уровня IgG_4 в сыворотке крови на фоне лечения не являлось прогностическим фактором для развития рецидива АИП и IgG_4-СХ [6]. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании, не подтверждая их влияние на риск рецидива IgG_4-СХ. Однако пороговое значение IgG_4 сыворотки крови до терапии ГКС для прогнозирования рецидива в нашей когорте составило 2,24 г/л (p = 0,04). При сравнении уровня эозинофилов сыворотки крови в зависимости от рецидива не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,498), IgE сыворотки крови не исследовался.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения, включая использование ретроспективного подхода, небольшую выборку, а также одноцентровой дизайн исследования. Кроме того, медиана периода наблюдения составила 33 (16–60) мес., что могло привести к пропуску случаев рецидива, произошедших после этого периода. Эти факторы могут ограничить общую репрезентативность полученных данных и потенциально влиять на обобщение результатов на более широкую популяцию.

ВЫВОДЫ

Согласно проведенному анализу, полиорганное поражение, хирургические вмешательства в анамнезе у пациентов с внепеченочной локализацией билиарных стриктур у пациентов с IgG_4-СХ повышали риск развития рецидива в 85 (p = 0,001) и 12 (p = 0,047) раз соответственно. Вместе с тем наличие билиарных стриктур ниже конфлюенса сопровождалось снижением риска рецидива в 7,5 раза (p = 0,032) в сравнении с пациентами, имеющими внутрипеченочные и проксимальные внепеченочные стриктуры желчных протоков. При пороговом значении сывороточного IgG_4 ⩾ 2,24 г/л прогнозировался рецидив IgG_4-СХ с чувствительностью 100% и специфичностью 56,2% (p = 0,04). Более того, задержка в установлении диагноза на ⩾ 17 мес. увеличивала вероятность рецидива, что подчеркивает необходимость усовершенствования диагностических подходов при стриктурах желчных протоков (p = 0,049). Таким образом, указанные предикторы, вероятно, могут стать важными инструментами для прогнозирования риска рецидива IgG_4-СХ и, следовательно, помочь в выборе персонализированной тактики ведения данных пациентов.

Поступила / Received 26.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

1. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy – Current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014;61(3):690–695. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.016.
2. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgereit F et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):637–666. https://doi.org/10.1177/2050640620934911.
3. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(1):9–42. https://doi.org/10.1002/jhbp.596.
4. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):920–926.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.038
5. Xiao J, Xu P, Li B, Hong T, Liu W, He X et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8):e9767. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009767.
6. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality

in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1675–1683. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.223.
7. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688–1699. https://doi.org/10.1002/art.39132.
8. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ et al. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: Clinical Profile and Response to Therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706–715. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.12.009.
9. Liu W, Chen W, He X, Qu Q, Hong T, Li B. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Medicine (United States)*. 2017;96(12):e6400. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006400.
10. Dong X, Huo N, Wu Z, Wang G, Wang H, Zhao H. A case report of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis with multiple relapse. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0700. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010700.
11. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):567–588. https://doi.org/10.1007/s00535-014-0942-2.
12. Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, Nakamura T, Nakajima A, Iwao Kawanami H et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(2):95–101. https://doi.org/10.3960/jslrt.54.95.
13. Della-Torre E, Stone JH. "How I manage" IgG4-Related Disease. *J Clin Immunol*. 2016;36(8):754–763. https://doi.org/10.1007/s10875-016-0331-0.
14. Madhusudhan KS, Das P, Gunjan D, Srivastava DN, Garg PK. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: A Clinical and Imaging Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(6):1221–1231. https://doi.org/10.2214/AJR.19.21519.
15. Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, Stone JH, Beuers U. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(3):185–197. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00529-y.
16. Kurita Y, Fujita Y, Sekino Y, Watanabe S, Iwasaki A, Kagawa K et al. IgG4-related sclerosing cholangitis may be a risk factor for cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021;28(6):524–532. https://doi.org/10.1002/jhbp.957.
17. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4002. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004002.
18. Ali AH, Bi Y, Machicado JD, Garg S, Lennon RJ, Zhang L et al. The long-term outcomes of patients with immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *J Gastroenterol*. 2020;55(11):1087–1097. https://doi.org/10.1007/s00535-020-01714-7.
19. Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(4):205–211. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2012.07.005.
20. Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):65. https://doi.org/10.1186/s13075-018-1567-2.
21. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66(3):487–494. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312049.
22. Kemp W, Majeed A, Mitchell J, Majumdar A, Tse E, Skoien R et al. Management, outcomes and survival of an Australian IgG4-SC cohort: The MOSAIC study. *Liver Int*. 2021;41(12):2934–2943. https://doi.org/10.1111/liv.15036.
23. Dumonceau JM, Delhaye M, Charette N, Farina A. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers – part 1. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820927292. https://doi.org/10.1177/1756284820927292.
24. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 2017;7(1):6195. https://doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5.
25. Takagi Y, Kubota K, Takayanagi T, Kurita Y, Ishii K, Hasegawa S et al. Clinical features of isolated proximal-type immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc*. 2019;31(4):422–430. https://doi.org/10.1111/den.13320.
26. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):718–726. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez380.
27. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1444–1452.e6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.007.
28. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1000–1008. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev438.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин**
Концепция и дизайн исследования – **А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин**
Написание текста – **А.К. Гусева**
Сбор и обработка материала – **А.К. Гусева**
Обзор литературы – **А.К. Гусева**
Анализ материала – **А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин**
Статистическая обработка – **А.К. Гусева**
Редактирование – **А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin**
Study concept and design – **Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin**
Text development – **Anna K. Guseva**
Collection and processing of material – **Anna K. Guseva**
Literature review – **Anna K. Guseva**
Material analysis – **Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin**
Statistical processing – **Anna K. Guseva**
Editing – **Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin**
Approval of the final version of the article – **Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin**

Информация об авторах:

Гусева Анна Константиновна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru
Охлобыстин Алексей Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna K. Guseva, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru
Alexey V. Okhlobystin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-197

Оригинальная статья / Original article

Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени

О.В. Смирнова✉, https://orcid.org/0000-0003-3992-9207, ovsmirnova71@mail.ru
Д.В. Лагутинская, https://orcid.org/0000-0003-1295-9262, dlagut1210@gmail.com
И.Э. Каспарова, impn@impn.ru
Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме
Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вызывается избыточным накоплением жиров в гепатоцитах. Нарастающий процент жировой ткани ассоциирован с хроническим воспалением и развивающимся оксидативным стрессом. Эти патологические состояния способны приводить к прогрессированию стеатоза в стеатогепатит с дальнейшим развитием фиброза и цирроза.
Цель. Оценить показатели липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с НАЖБП.
Материалы и методы. В ходе работы было обследовано 116 пациентов с НАЖБП, из них 65 имели стеатоз, а 51 – стеатогепатит. Исследование биохимических маркеров патологий обмена белков, жиров и углеводов осуществлялось на биохимическом анализаторе Mindray BS-380. Оценка показателей системы «ПОЛ-АОЗ» (МДА, СОД, каталаза, церулоплазмин) осуществлялась спектрофотометрическими методами. Статистическая обработка данных осуществлялась в программах STATISTICA и SPSS 26 с помощью непараметрических критериев.
Результаты. У пациентов со стеатогепатитом была более выраженная дислипидемия, уровень триглицеридов крови и общего холестерина, а также ЛПНП был значимо выше ($p > 0,05$). Нарушение метаболизма холестерина отражал высокий ИА – 3,46. У пациентов со стеатозом изменения в липидограмме были менее выраженными. Нарушения белкового и углеводного обменов не было обнаружено. Повышение уровня печеночных маркеров было отмечено только у пациентов со стеатогепатитом. Изменение баланса в системе «ПОЛ-АОЗ» было более выражено у пациентов со стеатогепатитом, у них был высокий уровень МДА, высокая концентрация каталазы, у пациентов со стеатозом отмечалось только снижение уровня МДА и повышение уровня церулоплазмина.
Выводы. Дислипидемия, цитолиз гепатоцитов и фиброз печени выявляются у больных стеатогепатитом. Нарушения в системе «ПОЛ-АОЗ» выявлены при обеих формах НАЖБП, но при стеатозе имеют компенсированный характер. При стеатогепатите нарушения «ПОЛ-АОЗ» в виде увеличения прооксидантов и снижения антиоксидантов вызывают развитие окислительного стресса.

Ключевые слова: НАЖБП, стеатогепатит, дислипидемия, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин, антиоксидантная защита

Благодарности. Статья написана в рамках госзадания «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири» ЕГИСУ №124020100065-3.

Для цитирования: Смирнова ОВ, Лагутинская ДВ, Каспарова ИЭ. Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2024;18(8):116–123. https://doi.org/10.21518/ms2024-197.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defence system in non-alcoholic fatty liver disease

Olga V. Smirnova✉, https://orcid.org/0000-0003-3992-9207, ovsmirnova71@mail.ru
Darya V. Lagutinskaya, https://orcid.org/0000-0003-1295-9262, dlagut1210@gmail.com
Irina E. Kasparova, impn@impn.ru
Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract
Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is caused by excess accumulation of fats in hepatocytes. An increasing percentage of adipose tissue is associated with chronic inflammation and developing oxidative stress. These pathological conditions can lead to the progression of steatosis to steatohepatitis with the further development of fibrosis and cirrhosis.

© Смирнова ОВ, Лагутинская ДВ, Каспарова ИЭ, 2024

Aim. To evaluate the indicators of lipid peroxidation and antioxidant defence factors in steatosis and steatohepatitis in patients with NAFLD.
Materials and methods. During the work, 116 patients with NAFLD were examined, of which 65 had steatosis, and 51 had steatohepatitis. The study of biochemical markers of metabolism of proteins, fats and carbohydrates was performed on a Mindray BS-380 biochemical analyzer. The indicators of the LPO-AOD system (MDA, SOD, catalase, ceruloplasmin) were assessed using spectrophotometric methods. Statistical data processing was carried out in the STATISTICA and SPSS 26 programs using non-parametric tests.
Results. Patients with steatohepatitis had more severe dyslipidemia, blood triglyceride, total cholesterol levels and LDL were significantly higher ($p > 0.05$). Impaired cholesterol metabolism was reflected by a high atherogenic index of 3.46. In patients with steatosis, changes in the lipid profile were less pronounced. No disturbances in protein and carbohydrate metabolism were detected. Increased levels of liver markers were noted only in patients with steatohepatitis. The change in the balance in the LPO-AOD system was more pronounced in patients with steatohepatitis; they had a high level of MDA, a high concentration of catalase; in patients with steatosis, only a decrease in the level of MDA and an increase in the level of ceruloplasmin were noted.
Conclusion. Dyslipidemia, hepatocyte cytolysis and liver fibrosis are detected in patients with steatohepatitis. Disturbances in the LPO-AOD system have been identified in both forms of NAFLD, but in steatosis they are compensated. In steatohepatitis, disturbances in "LPO-AOD" in the form of an increase in pro-oxidants and a decrease in antioxidants cause the development of oxidative stress.

Keywords: NAFLD, steatohepatitis, dyslipidemia, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, ceruleoplasmin, antioxidant defence

Acknowledgment. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, state registration number FWES-2024-0016. The funder is the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

For citation: Smirnova OV, Lagutinskaya DV, Kasparova IE. Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defence system in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):116–123. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-197.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение и сопутствующие ему заболевания несут характер эпидемии, поражающей как детей, так и взрослых по всему миру. Одним из них является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), встречающаяся, по разным оценкам, у более 30% населения по всему миру [1]. НАЖБП – это заболевание, вызванное избыточным накоплением жиров в гепатоцитах и связанное с выраженными метаболическими нарушениями при отсутствии вирусного поражения печени и длительного злоупотребления алкоголем [2, 3]. Избыточное запасание липидов в клетках печени приводит к усилению процессов β-окисления жиров в митохондриях, увеличивает продукцию активных форм кислорода, которые вызывают разрушение мембран гепатоцитов с дальнейшим повреждением данных клеток. Чрезмерное накопление жира в гепатоцитах вызывает стеатоз печени, а образуемые активные формы кислорода запускают воспалительную реакцию с трансформацией стеатоза в стеатогепатит [4, 5]. Сама жировая ткань усиливает воспалительный процесс в печени [6, 7]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6 и ФНО-α, активируют фагоцитоз клеток иммунной системы, которые способствуют дальнейшему прогрессированию стеатогепатита в фиброз, в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [8–10]. По оценке Всемирного общества гастроэнтерологов, стеатоз встречается до 35% в общей популяции и до 75% при метаболическом синдроме, стеатогепатит же поражает 10–20% всех людей и более 30% людей с ожирением. Стеатоз является частым осложнением поражения печени с возможностью его прогрессирования в другие формы, при этом данная клиническая форма является обратимым нарушением при нормализации этиологических факторов [1].

Процесс липопероксидации в гепатоцитах протекает в 3 стадии: инициация, распространение и прекращение. Результатом перекисного окисления липидов являются короткоцепочечные альдегиды, такие как малоновый диальдегид (МДА) и основания Шиффа. Реакционноспособный эффект МДА заключается в том, что он способен взаимодействовать с белками, лизином и нуклеотидными основаниями, образуя белковые и ДНК-аддукты, которые имеют мутагенное влияние на клетку.

Антиоксидантная система выступает в качестве защиты организма от активных форм кислорода. Антиоксидантными свойствами обладают неферментативные и ферментативные элементы, при этом наибольшее значение имеет бифункциональная ферментная система 1-го уровня защиты: супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. СОД участвует в обезвреживании супероксид-радикала с образованием кислорода и перекиси водорода, которая в дальнейшем обезвреживается каталазой. Плазменный белок церулоплазмин тоже обладает ферментативной активностью, глутатион – пероксидазной, восстанавливая первичные продукты перекисного окисления липидов до спиртов. Изменение активности этих ферментов может свидетельствовать о патологических процессах, протекающих в организме. В норме действие прооксидантов уравновешивается антиоксидантными факторами, при преобладании прооксидантов над антиоксидантами у больного развивается окислительный стресс. Воспалительный процесс усиливает проявления окислительного

стресса, который усугубляет поражение клеток [11, 12]. Ряд работ показывает, что окислительный стресс является одним из «ударов», который приводит к прогрессированию НАЖБП и усугубляет воспаление [13, 14].

Предполагаем, что жировая ткань, нарушение ее метаболизма с последующим накоплением внутри гепатоцитов, развитие воспаления изменяют равновесие прооксидантов и антиоксидантов при НАЖБП, способствуют развитию окислительного стресса, интенсивность которого зависит от клинической формы заболевания.

В связи с этим **целью** нашей работы явилась оценка показателей липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование нами были включены 116 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (43 мужчины и 73 женщины) в возрасте от 21 до 88 лет (средний возраст составил 62,3 ± 2 года), проходивших лечение в стационаре терапевтического отделения клиники НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск) в 2021–2022 гг.

Критериями включения служили наличие избыточного веса и ожирения (ИМТ > 30), изменение показателей липидного и углеводного обменов, характерных для НАЖБП, повышение уровня печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ), а также наличие эхо-признаков изменений в печеночной ткани – «белая печень». Критериями исключения выступило злоупотребление алкоголем (по данным опросника CAGE) и наличие хронических вирусных заболеваний печени. Диагноз НАЖБП был установлен на основании УЗИ-признаков (гиперэхогенность печени, нечеткость и обеднение ее сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала) или изменений в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, показатели липидограммы и глюкозы натощак). Далее пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности проявлений НАЖБП: пациенты со стеатозом и пациенты со стеатогепатитом, нами был выделен 51 пациент со стеатогепатитом и 65 пациентов со стеатозом. В контрольную группу вошли 100 пациентов, не имеющих признаков ожирения и метаболических нарушений: 44 мужчины и 56 женщин, средний возраст составил 33 ± 2 года.

В ходе работы оценивались следующие биохимические показатели крови: АЛТ, АСТ, общий белок, глюкоза, триглицериды, холестерин, ЛПНП и ЛПВП, их измерение проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-380 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, КНР) с использованием комплекта реактивов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Для оценки показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты были использованы спектрофотометрические методы. Оценивалось содержание малонового диальдегида (МДА) – одного из продуктов процесса ПОЛ, а также показатели активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и церулоплазмина (ЦП) как маркеров антиоксидантной защиты.

Полученные нами данные подверглись статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA и SPSS 26. В данной работе нами применялись непараметрические методы анализа. Сравнение межгрупповых различий производилось с помощью методов непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни и Краскела – Уолиса), данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q_{25}-Q_{75}].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе нами производилась оценка показателей липидного (триглицериды, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности), углеводного (глюкоза натощак) и белкового обмена (общий белок) при НАЖБП в зависимости от клинической формы (*табл. 1*).

Общий белок – это показатель, отражающий суммарное количество различных белковых фракций (альбумина, фибриногена и глобулинов). Он может служить одним из маркеров выраженной патологии печени, указывающим на снижение ее синтетической способности, что выражается в уменьшении данного показателя ниже 60 г/л [15]. Статистически значимые различия были

● ***Таблица 1.*** Показатели белкового, углеводного и липидного обменов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от клинической формы относительно контрольной группы

● ***Table 1.*** Markers of lipid, carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease according to the clinical form vs the control group

Показатели	Контрольная группа (n = 100)	Больные со стеатозом (n = 65)	Больные со стеатогепатитом (n = 51)
	1	2	3
Общий белок, г/л	75 (65–85)	81 (78–85)	81 (61–84)
	$p_{1-2} = 0,049$, $p_{1-3} = 0,325$, $p_{2-3} = 0,172$		
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4–6,1)	5,5 (5,1–6,4)	5,6 (5–5,85)
	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} = 0,77$		
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,5–1,7)	1,3 (0,9–1,7)	2,06 (1,3–3,2)
	$p_{1-2} = 0,011$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} = 0,011$		
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 (3,1–5,2)	5,3 (4,1–6,4)	5,5 (4,5–6,4)
	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} = 0,769$		
ЛПНП, ммоль/л	1,7 (0,1–3,37)	3,1 (2,1–3,7)	3,2 (2,27–4,04)
	$p_{1-2} = 0,032$, $p_{1-3} = 0,149$, $p_{2-3} = 0,623$		
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,9–1,55)	1,5 (1,22–1,73)	1,2 (1,04–1,4)
	$p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} = 0,254$, $p_{2-3} = 0,053$		
Индекс атерогенности	2,85 (2,2–3,5)	2,44 (1,95–3,32)	3,46 (2,25–3,93)
	$p_{1-2} = 0,646$, **$p_{1-3} = 0,05$,** $p_{2-3} = 0,061$		

отмечены только между контрольной группой и группой пациентов со стеатозом (p = 0,049). Сравнение показателей общего белка у пациентов со стеатозом с группой контроля и пациентов со стеатозом и стеатогепатитом не показало значимых различий.

Анализ глюкозы крови натощак используется для диагностики различных метаболических нарушений, связанных с ее обменом. Например, сахарного диабета 2-го типа, который часто сопутствует НАЖБП, при котором может повышаться ее уровень выше 6 ммоль/л [15–17]. Среди изученных нами пациентов выраженные статистические различия были отмечены в обеих группах при сравнении их с контролем (p < 0,05), превышения показателей у пациентов с НАЖБП не было. При сравнении пациентов со стеатозом и стеатогепатитом нами не было выявлено значимых различий.

Триглицериды представляют собой эфиры глицерина и жирных кислот и являются маркером оценки кардиориска, а также нарушения липидного профиля при сахарном диабете. Показатель ТГ, превышающий 1,7 ммоль/л, считается признаком дислипидемии и сопутствующих нарушений [18–20]. Все исследованные нами группы пациентов со стеатозом и стеатогепатитом имели статистически значимые различия как с контрольной группой (p < 0,05), так и между собой, уровень триглицеридов в группе пациентов со стеатогепатитом был в 1,5 раза выше, чем в других группах.

Общий холестерин также является показателем, отражающим нарушение обмена жиров, и маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Высокое содержание общего холестерина (>5,2 ммоль/л) может свидетельствовать о метаболических нарушениях и дислипидемии [17]. Наиболее значимые различия были отмечены для пациентов со стеатозом в сравнении с контрольной группой и для пациентов со стеатогепатитом в сравнении с практически здоровыми добровольцами, уровень холестерина в группе пациентов был выше в 1,3 раза. Однако при сравнении пациентов с определенными клиническими формами НАЖБП между собой нами не было выявлено достоверных отличий.

Липопротеины низкой плотности – это транспортные белки, переносящие холестерин и относящиеся к наиболее атерогенной фракции липопротеинов. Как и ранее описанные показатели, они напрямую связаны с риском развития атеросклероза и заболеваний сердца при их повышении > 3,37 ммоль/л [15]. В изучаемых нами группах статистически значимые различия были обнаружены только при сравнении группы контроля с пациентами со стеатогепатитом, где данный показатель был в 2 раза выше.

Липопротеины высокой плотности – еще один класс липопротеинов крови, которые являются переносчиком холестерина в печень и несут в себе наибольший процент белкового компонента в сравнении с остальными липопротеинами. Его высокое содержание (>1,55 ммоль/л) несет протективный эффект и связывается с меньшим риском развития атеросклероза [9, 10]. У пациентов со стеатозом обнаружено достоверное отличие в содержании данного липопротеина в сравнении с практически здоровыми добровольцами, уровень ЛПВП был выше в 1,25 раза, а также в сравнении с пациентами со стеатогепатитом, у которых данный показатель был ниже.

Индекс атерогенности является показателем обмена холестерина, отражающим соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов. Он является маркером, отражающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и при значении, превышающем 3,5 единицы, риск считается высоким [10]. Среди изученных нами пациентов выраженные различия были отмечены только в группе со стеатогепатитом в сравнении со здоровыми добровольцами, где этот показатель был выше в 1,2 раза. Для остальных групп достоверных различий обнаружено не было.

У пациентов с НАЖБП и стеатозом отмечалось изменение всех изученных нами показателей обмена белков, жиров и углеводов в сравнении со здоровыми добровольцами. Несмотря на повышение уровня глюкозы и показателей обмена жиров (триглицериды, общий холестерин, ЛПНП), которые свидетельствуют о наличии патологических изменений в метаболических процессах организма, нами был отмечен высокий уровень ЛПВП, а также наиболее низкий показатель индекса атерогенности, в 1,3 раза ниже, чем в других группах. Это может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, направленных на нормализацию состояния дислипидемии. У пациентов с НАЖБП и стеатогепатитом наблюдалось изменение показателей глюкозы и некоторых показателей обмена жиров: триглицериды, общий холестерин, ЛПВП. В сравнении с остальными группами у пациентов со стеатогепатитом был наиболее высокий индекс атерогенности (3,46), который превышал нормальные значения данного показателя, что говорит о выраженной дислипидемии и нарушении работы печени. Наиболее выраженные различия между группами пациентов отмечались для показателей ТГ, данный показатель был повышен в 1,5 раза у пациентов со стеатогепатитом в сравнении с пациентами со стеатозом. Уровень ЛПВП был в 1,2 раза ниже в группе пациентов со стеатогепатитом. Индекс атерогенности был выше нормального значения в группе пациентов со стеатогепатитом и был больше его значения в 1,4 раза в группе пациентов со стеатозом. Данные различия свидетельствуют о том, что наиболее значительным маркером прогрессии метаболических нарушений, ассоциированных с НАЖБП, является повышение показателя триглицеридов, снижение уровня ЛПВП и, как следствие, увеличение индекса атерогенности.

Далее нами была произведена оценка уровня цитолитических ферментов печени (АЛТ и АСТ), а также индексов ее функционирования (АСТ/АЛТ и FIB-4) при НАЖБП в зависимости от клинической формы (*табл. 2*).

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – это фермент, участвующий в белковом обмене и преимущественно содержащийся в клетках печени и мышц. Разрушение гепатоцитов сопровождается выходом большого количества этого фермента (более 38 ед/л) в кровь и является одним из маркеров печеночной патологии [17]. Уровень АСТ у пациентов со стеатогепатитом статистически значимо различался в сравнении с пациентами со стеатозом и группой контроля в 1,7 раза.

● ***Таблица 2.*** Содержание цитолитических ферментов печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от клинической формы относительно контрольной группы

● ***Table 2.*** Content of liver cytolytic enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease according to the clinical form vs the control group

Показатели	Контрольная группа (n = 100)	Больные со стеатозом (n = 65)	Больные со стеатогепатитом (n = 51)
	1	2	3
АСТ, ед/л	19 (0–38)	24,5 (21–28,75)	38,5 (32,25–53,5)
	$p_{1-2} = 0,305$, $\mathbf{p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05}$		
АЛТ ед/л	20 (0–40)	17 (14–23)	57 (45,25–81)
	$\mathbf{p_{1-2} = 0,002, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05}$		
АСТ/АЛТ	1,33 (0,91–1,75)	1,33 (1,12–1,59)	0,68 (0,5–0,78)
	$\mathbf{p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05}$		
FIB-4	⩽1,3	1,24 (0,98–1,69)	1,6 (0,67–1,3)
	$\mathbf{p_{1-2} < 0,005, p_{1-3} < 0,005, p_{2-3} = 0,018}$		

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) также участвует в белковом обмене внутри клеток и содержится преимущественно в миокарде сердца и печени. При повреждении клеток печени наблюдается повышение уровня данного фермента в крови (более 40 ед/л), что также свидетельствует о нарушении ее нормального функционирования [19]. Достоверное различие в уровне АЛТ было отмечено только для пациентов со стеатогепатитом в сравнении с пациентами со стеатозом и контрольной группой ($p < 0,05$), уровень данного фермента в группе пациентов со стеатозом был выше в 2,6 раза.

АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) является показателем соотношения этих трансфераз и показывает их активность. Нормальное значение варьирует от 0,91 до 1,75, и его снижение указывает на нарушение работы печени. В изучаемых нами группах изменение данного показателя было отмечено только у пациентов со стеатогепатитом, он был в 2 раза ниже нормального значения. Достоверные различия данного показателя наблюдались при сравнении всех групп между собой, при этом в группе пациентов со стеатозом коэффициент де Ритиса имел нормальное значение.

Индекс FIB-4 является одним из рекомендованных расчетных показателей, отражающим степень фиброза печени. Для его подсчета используют значения АЛТ, АСТ, число тромбоцитов, а также возраст пациента. Величина данного индекса < 1,3 говорит об отсутствии фиброза с вероятностью 90%, а значение > 2,67 свидетельствует о выраженном фиброзе с вероятностью 80%. Результаты, лежащие между этими цифрами, говорят о невозможности однозначно заключить наличие или отсутствие фиброза [15, 17]. Значение данного показателя значимо отличалось в обеих группах пациентов в сравнении с контролем, однако у пациентов со стеатозом данный показатель находился в рамках нормы и составил 1,24, тогда как у пациентов со стеатогепатитом он превышал значение 1,3, но не давал возможности однозначно заключить наличие фиброза у пациентов данной группы.

Больные со стеатозом не обнаруживали значительных изменений в работе печени, показатели АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса, а также индекс FIB-4 находились в пределах нормы. Это позволяет сделать вывод о том, что у данной группы пациентов жировое перерождение печени не вызывало ее тяжелого повреждения, несмотря на вышеописанные выраженные метаболические нарушения. При этом у больных со стеатогепатитом обнаруживались признаки разрушения гепатоцитов: маркеры АЛТ и АСТ были повышены, но при этом их соотношение было ниже нормы. Индекс FIB-4, несмотря на свое повышение относительно нормальных значений, не был больше 2,67, что не дает нам возможности заключить однозначное фибротическое перерождение печени на фоне прогрессирующей НАЖБП. Для подтверждения возможного фиброза требуются дополнительные инструментальные методы исследования печени.

На третьем этапе нами были изучены показатели системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты («ПОЛ-АОЗ») в плазме крови при НАЖБП в зависимости от клинической формы (*табл. 3*).

Малоновый диальдегид (МДА) – это продукт конечного перекисного окисления липидов, значительное повышение его уровня в плазме может свидетельствовать о выраженной активации процессов липопероксидации и, как следствие, повреждении клеток [12]. У пациентов со

● ***Таблица 3.*** Показатели «ПОЛ-АОЗ» в плазме крови в группе обследованных в зависимости от выраженности НАЖБП у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от клинической формы относительно контрольной группы

● ***Table 3.*** Markers of plasma lipid peroxygenation and antioxidant defence in the group of examined patients according to the severity of NAFLD in patients with non-alcoholic fatty liver disease according to the clinical form vs the control group

Показатели	Контрольная группа (n = 100)	Пациенты со стеатозом (n = 65)	Пациенты со стеатогепатитом (n = 51)
	1	2	3
MDA, мкмоль/г белка	1,6 (0,96–2,24)	0,9 (0,52–1,71)	3,01 (0,7–2,16)
	$\mathbf{p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} = 0,014}$, $p_{2-3} = 0,62$		
SOD, ед/мин × мл	204,41 (151,05–250,32)	185,45 (62,05–323,55)	203,15 (69,53–362,26)
	$p_{1-2} = 0,899, p_{1-3} = 0,509, p_{2-3} = 0,823$		
CAT, мкмоль/с × мг белка	0,27 (0,16–0,39)	0,01 (0,003–0,03)	0,4 (0,09–0,56)
	$\mathbf{p_{1-2} < 0,05, p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} = 0,0063}$		
CP, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	233 (139–317)	215 (100,25–314,75)
	$\mathbf{p_{1-2} = 0,014}$, $p_{1-3} = 0,206, p_{2-3} = 0,704$		

стеатозом уровень МДА был статистически значимо ниже, чем у контрольной группы. При этом у пациентов со стеатогепатозом уровень МДА был в 3 раза выше, чем в группе пациентов со стеатозом.

Супероксиддисмутаза (СОД) – один из ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток от кислородных радикалов в месте их образования, не допуская их диффузии [10]. Среди изучаемых нами пациентов не было обнаружено статистически значимых различий в активности СОД в плазме крови в сравнении с контролем.

Каталаза представляет собой фермент класса оксидоредуктаз, который участвует в антиоксидантной защите организма и удалении пероксидов из клетки [11, 12]. Среди исследованных нами пациентов наблюдается статистически значимое и выраженное снижение активности каталазы в плазме более чем в 10 раз в группе пациентов со стеатозом, при этом уровень активности этого фермента в плазме больных со стеатогепатитом статистически значимо резко повышен, в 4 раза по сравнению с пациентами со стеатозом и в 1,5 раза в сравнении с здоровыми добровольцами.

Церулоплазмин – это ферроксидаза, которая также выступает в роли антиоксиданта, его концентрация повышается при развитии воспалительного процесса [21]. У пациентов с НАЖБП и стеатозом обнаружено значимое повышение уровня данного белка в 1,2 раза в сравнении с группой контроля.

У пациентов со стеатозом отмечается статистически значимое снижение уровня МДА в плазме крови в сравнении с контролем, при этом наблюдается достоверное снижение активности каталазы в 27 раз и повышение уровня церулоплазмина. Пациенты со стеатогепатитом показывают менее выраженное снижение уровня МДА в 1,5 раза, а также менее выраженное снижение активности каталазы в 6,5 раза. Подобный эффект может быть связан с компенсацией процессов перекисного окисления липидов, протекающего в печени больных НАЖБП со стеатозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования нами было обнаружено, что для пациентов со стеатозом были характерны следующие изменения в обмене основных макронутриентов: уровень общего холестерина был повышен, однако показатели остальных биохимических маркеров обмена белков, жиров и углеводов оставались в рамках нормы. Показатели патологических изменений в печени (АЛТ, АСТ, коэффициент де Ритиса и шкала FIB-4) оставались в пределах нормы. В системе «ПОЛ-АОЗ» у больных со стеатозом выявлены разнонаправленные изменения в активности антиоксидантных ферментов в плазме крови: содержание церулоплазмина было повышено, а количество каталазы было резко уменьшено в 20 раз относительно контрольной группы, при этом процессы липопероксидации сбалансированы действием антиоксидантных факторов (показатель МДА в плазме был снижен). Это свидетельствует о том, что количество антиоксидантов превалирует над прооксидантами, не развивается окислительный стресс у больных со стеатозом, а избыточное образование жиров в организме активирует факторы антиоксидантной защиты, вызывая относительно компенсированное состояние.

При анализе изменений показателей у пациентов со стеатогепатитом нами была выявлена дислипидемия в виде повышения уровня свободных триглицеридов и ЛПНП и высоких значений индекса атерогенности. При стеатогепатите у больных отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз и значений индекса FIB-4, которые, по классификации, попадали в «слепую зону» и не исключали наличие фиброза в данной группе больных. При этом соотношение АСТ/АЛТ было снижено относительно нормальных показателей, что указывает на большее увеличение фермента АЛТ при стеатогепатите и является маркером выраженных цитолитических процессов, протекающих в печени. В системе «ПОЛ-АОЗ» было отмечено повышение содержания антиоксидантного фермента каталазы и увеличение процессов липопероксидации (повышен показатель МДА). Повышенное количество каталазы при стеатогепатите свидетельствует о разрушении гепатоцитов и выходе фермента из разрушенной клетки, кроме того, повышенное количество каталазы может быть связано с избыточным накоплением H_2O_2 в результате биохимических процессов с активными формами кислорода. Воспалительный процесс в печени и цитолиз гепатоцитов стимулируют процессы липопероксидации, о чем свидетельствует повышение в 3 раза показателя МДА относительно контрольной группы. Таким образом, баланс прооксидантов и антиоксидантов сдвинут в сторону прооксидантов с развитием окислительного стресса, который усиливает цитолиз клеток, разрушая их мембраны. Процесс накопления жира в гепатоцитах с воспалительным синдромом вызывает патологические изменения в печени, и данное состояние может расцениваться как субкомпенсированное.

Сравнение стеатоза и стеатогепатита, клинических форм НАЖБП показало следующие особенности.

Белково-синтетическая функция сохранена при обеих изученных формах НАЖБП, что свидетельствует о возможном, но незначительном фиброзе печени у обследованных больных. Явных нарушений углеводного обмена у больных стеатозом и стеатогепатитом выявлено не было, при этом показатель глюкозы натощак при НАЖБП статистически значимо был выше относительно контрольной группы. Выраженная дислипидемия, проявляющаяся в виде увеличения общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, коэффициента атерогенности и снижения ЛПВП, статистически значимо выявлена при стеатогепатите, что свидетельствовало о более значительном накоплении жира в гепатоцитах, что подтверждают работы Feldman и Deprince [22–25]. Не исключается роль жировых отложений в развитии воспалительного синдрома при данной клинической форме НАЖБП. Признаки цитолиза гепатоцитов были выявлены при стеатогепатите со статистически значимым увеличением АЛТ. У больных со стеатогепатитом выявлялся повышенный показатель FIB-4, который не исключал наличие фиброзных изменений в печени у данных больных. Полученные нами результаты согласуются с ранее полученными данными [26–28].

Сбалансированная работа системы «ПОЛ-АОЗ» является одним из важных факторов обеспечения жизнедеятельности клетки и организма в целом. При стеатозе выявлен дисбаланс в факторах антиоксидантной защиты в виде увеличения содержания церулоплазмина, который, с одной стороны, способен уменьшать токсичность ионов металлов, а с другой – взаимодействовать с активными формами кислорода, и снижения количества каталазы при неизмененных продуктах липопероксидации, что свидетельствует об отсутствии окислительного стресса в печени и минимальных цитолитических процессах в гепатоцитах. При стеатогепатите – противоположная картина: усиление процессов липопероксидации с увеличением содержания каталазы, которая указывает на гибель клеток. Это также согласуется с работами Perlemuter и Xia с коллегами [29, 30].

Окислительный стресс, развивающийся при стеатогепатите, вероятно, вызван нарушением метаболизма липидов, избыточным их накоплением в клетках, стимуляцией воспалительного процесса и развитием фиброза.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с НАЖБП не нарушены белковый и углеводный обмены. Дислипидемия с ее клиническим проявлением, цитолиз гепатоцитов и фиброз в печени выявляются у больных стеатогепатитом. Нарушения в системе «ПОЛ-АОЗ» выявлены при обеих формах НАЖБП, но при стеатозе имеет компенсированный характер без развития окислительного стресса. При стеатогепатите нарушения «ПОЛ-АОЗ» в виде увеличения прооксидантов и снижения антиоксидантов вызывают развитие окислительного стресса, который способствует прогрессированию состояния, появлению осложнений и развитию необратимых изменений в печени. Не исключается раннее назначение антиоксидантной терапии для коррекции патогенетических нарушений при стеатогепатите.

Поступила / Received 28.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024
Принята в печать / Accepted 02.04.2024

Список литературы / References

1. Review Team; LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL et al.; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467–473. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000116.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–13402. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. *Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1?ysclid=lvdjb1pahd829474763.
4. Kumar A, Sharma A, Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK et al. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) have Higher Oxidative Stress in Comparison to Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):12–18. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.10.009.
5. Qiao J, Cui C, Qing L, Wang L, He T, Yan F et al. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2018;81:13–24. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.010.
6. Shen WJ, Ueno M, Patel S, Kraemer F. Characterization of age-related gene expression profiling in bone marrow and epididymal adipocytes. *BMC Genomics*. 2011;12:212. https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-212.
7. Koyama Y, Brenner D. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):55–64. https://doi.org/10.1172%2FJCI88881.
8. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(1):59–73. https://doi.org/10.1002/iid3.391.
9. Yahoo N, Dudek M, Knolle P, Heikenwälder M. Role of immune responses in the development of NAFLD-associated liver cancer and prospects for therapeutic modulation. *J Hepatol*. 2023;79(2):538–551. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.033.
10. Govaere O, Petersen S, Martinez-Lopez N, Wouters J, Van Haele M, Mancina R et al. Macrophage scavenger receptor 1 mediates lipid-induced inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2022;76(5):1001–1012. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.012.
11. Смирнова ОВ, Елманова НГ. Взаимообусловленность влияний I и II типов воспаления на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза в послеоперационном периоде. *Иммунология*. 2020;41(4):354–362. https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362.
Smirnova OV, Elmanova NG. Interconditionality of the effects of types I and II of inflammation on the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with obstructive jaundice of gallstone origin in the postoperative period. *Immunologiya*. 2020;41(4):354–362. (In Russ.) https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362.
12. Смирнова ОВ, Цуканов ВВ, Синяков АА, Москаленко ОЛ, Елманова НГ, Овчаренко ЕС. Особенности характера корреляционных взаимосвязей показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и иммунной регуляции у больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка. *Медицинская иммунология*. 2020;22(5):897–906. https://doi.org/10.15789/1563-0625-TRB-2032.
Smirnova OV, Tsukanov VV, Sinyakov AA, Moskalenko OL, Elmanova NG, Ovcharenko ES. Typical relationships between the indexes of lipid peroxidation/antioxidant protection and immune regulation in the patients with chronic atrophic gastritis and stomach cancer. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(5):897–906. (In Russ.) https://doi.org/10.15789/1563-0625-TRB-2032.
13. Colak E, Pap D, Nikolic L, Vickovic S. The impact of obesity to antioxidant defense parameters in adolescents with increased cardiovascular risk. *J Med Biochem*. 2020;39(3):346–354. https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0051.
14. Barbosa K, Volp ACP, Hermsdorff HHM, Navarro-Blasco I, Zulet MA, Martinez JA, Bressan J. Relationship of oxidized low density lipoprotein with lipid profile and oxidative stress markers in healthy young adults: a translational study. *Lipids Health Dis*. 2011;10:61. https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-61.
15. Mansour-Ghanaei R, Mansour-Ghanaei F, Naghipour M, Joukar F. Biochemical markers and lipid profile in nonalcoholic fatty liver disease patients in the PERSIAN Guilan cohort study (PGCS), Iran. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(3):923–928. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_243_18.
16. Grandt J, Jensen AS, Werge MP, Rashu E, Moller A, Junker A et al. Postprandial dysfunction in fatty liver disease. *Physiological Reports*. 2023;11:e15653. https://doi.org/10.14814/phy2.15653.
17. Swain M, Nath P, Parida PK, Narayan J, Padhi PK, Pati GK et al. Biochemical Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients in Eastern India with Histopathological Correlation. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(3):306–314. https://doi.org/10.1007/s12291-016-0612-7.
18. Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:951689. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.951689.
19. Huang H, Xie J, Zeng Y, Liu Z, Miao M, Xu Lei, Xu C. Remnant Cholesterol Independently Predicts the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(11):2907–2915. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad272.
20. Kalhan S, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough A, Hanson R, Milburn M. Plasma Metabolomic Profile in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolism*. 2011;60(3):404–413. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.006.
21. Satyanarayana G, Keisham N, Batra H, Murti S, Khan M, Gupta S, Mahindra V. Evaluation of Serum Ceruloplasmin Levels as a Biomarker for Oxidative Stress in Patients With Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2021;13:e13070. https://doi.org/10.7759/cureus.13070.
22. Feldman A, Eder S, Felder T, Kedenko L, Paulweber B, Stadlmayr A et al. Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):102–110. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.318.
23. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab*. 2020;42:101092. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092.
24. Jonas W, Schwerbel K, Zellner L, Jähnert M, Gottmann P, Schürmann A. Alterations of Lipid Profile in Livers with Impaired Lipophagy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11863. https://doi.org/10.1016/10.3390/ijms231911863.

25. Bertrais S, Boursier J, Ducancelle A, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Moal V, Cales P. Prognostic durability of liver fibrosis tests and improvement in predictive performance for mortality by combining tests. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(6):1240–1249. https://doi.org/10.1111/jgh.13668.
26. Young S, Raseen T, Provenza J, Satapathy S, Faisal K, Choudhry A et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2020;4(7):953–972. https://doi.org/10.1002/hep4.1519.
27. Lomonaco R, Levia EG, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care*. 2021;44:399–406. https://doi.org/10.2337/dc20-1997.
28. Qiu J, Kuang M, Yang R, Yu C, He S, Sheng G, Zou Y. The newly proposed alanine aminotransferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio has shown effectiveness in identifying non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1239398. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239398.
29. Xia Z, Hu M, Zheng L, Zheng E, Deng M, Wu J, Sheng X. Assessing whether serum ceruloplasmin promotes non-alcoholic steatohepatitis via regulating iron metabolism. *J Med Biochem*. 2023;42(1):113–121. https://doi.org/10.5937/jomb0-37597.
30. Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C, Conti M, Bigorgne A, Paradis V et al. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25(5):946–953. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01126.x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.В. Смирнова**
Концепция и дизайн исследования – **О.В. Смирнова**
Написание текста – **О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**
Сбор и обработка материала – **Д.В. Лагутинская**
Обзор литературы – **И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**
Анализ материала – **Д.В. Лагутинская**
Статистическая обработка – **И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**
Редактирование – **О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Смирнова, И.Э. Каспарова, Д.В. Лагутинская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga V. Smirnova**
Study concept and design – **Olga V. Smirnova**
Text development – **Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**
Collection and processing of material – **Darya V. Lagutinskaya**
Literature review – **Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**
Material analysis – **Darya V. Lagutinskaya**
Statistical processing – **Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**
Editing – **Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova, Darya V. Lagutinskaya**
Approval of the final version of the article – **Olga V. Smirnova, Irina E. Kasparova**

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; ovsmirnova71@mail.ru

Лагутинская Дарья Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; dlagut1210@gmail.com

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; impn@impn.ru

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Darya V. Lagutinskaya, Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; dlagut1210@gmail.com

Irina E. Kasparova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; impn@impn.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-211

Обзорная статья / Review article

Дисфункции билиарного тракта: возможности комбинированных препаратов растительного происхождения в качестве адъювантной терапии

Д.И. Трухан[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru
М.Ю. Рожкова[1], https://orcid.org/0000-0002-7695-149X, marroj@mail.ru
Ю.Г. Самойлова[2], https://orcid.org/0000-0002-2667-4842, samoilova_y@inbox.ru
О.А. Олейник[2], https://orcid.org/0000-0002-2915-384X, oleynikoa@mail.ru
М.В. Матвеева[2], https://orcid.org/0000-0001-9966-6686, matveeva.mariia@yandex.ru
[1] Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12
[2] Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

Резюме
Функциональные расстройства билиарного тракта представляют собой комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров. Первичная дисфункция билиарного тракта составляет около 4%, частота вторичных значительно выше и при органических заболеваниях желчного пузыря и желчевыводящих путей может достигать 100%. В статье рассматриваются клинико-диагностические критерии дисфункций билиарного тракта в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016). При обсуждении различных подходов к медикаментозной терапии дисфункций билиарного тракта в Римских критериях IV пересмотра отмечается, что большинство из предложенных методов требуют дальнейших исследований. Проведен поиск в информационных базах PubMed, Scopus и Elibrary.ru статей, опубликованных до 01.03.2024 г., в которых рассматривались свойства и эффекты фитокомпонентов (артишока, куркумы и ромашки) с акцентом на их возможное влияние на гепатобилиарную систему. Рассмотренные в обзоре свойства и эффекты указанных фитокомпонентов позволяют предполагать позитивный эффект от их комбинации при патологии гепатобилиарной системы и в частности дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди. К числу наиболее значимых полезных эффектов растительной комбинации в аспекте реальной клинической практики следует отнести холеретический и холекинетический, гепатопротективный, гиполипидемический и антиоксидантный. Приведены результаты исследования эффективности растительного комплекса для улучшения пищеварения, в состав которого входят высокобиодоступный куркумин (из экстракта куркумы (*Curcuma longa*)) и пребиотические волокна (галактоманнаны), экстракты листьев артишока (*Cynara scolymus L.*), цветков ромашки (*Matricaria chamomilla L.*), у пациентов с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди, продемонстрировавшие его эффективность, подтвержденную клинически и лабораторно, в качестве дополнения к стандартной терапии.

Ключевые слова: функциональные расстройства билиарного тракта, желчный пузырь, сфинктер Одди, Римские критерии IV пересмотра, диагностика, лечение, экстракт артишока, куркума, куркумин, ромашка аптечная, растительный комплекс для улучшения пищеварения

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании АО «Красногорсклексредства» за предоставленный отчет по клиническому исследованию биологически активной добавки «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения».

Для цитирования: Трухан ДИ, Рожкова МЮ, Самойлова ЮГ, Олейник ОА, Матвеева МВ. Дисфункции билиарного тракта: возможности комбинированных препаратов растительного происхождения в качестве адъювантной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(8):124–133. https://doi.org/10.21518/ms2024-211.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biliary tract dysfunctions: Possibilities of combined drugs of plant origin as advantage therapy

Dmitry I. Trukhan[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-1597-1876, dmitry_trukhan@mail.ru
Mariia Yu. Rozhkova[1], https://orcid.org/0000-0002-7695-149X, marroj@mail.ru
Iuliia G. Samoilova[2], https://orcid.org/0000-0002-2667-4842, samoilova_y@inbox.ru
Oksana A. Oleynik[2], https://orcid.org/0000-0002-2915-384X, oleynikoa@mail.ru
Mariia V. Matveeva[2], https://orcid.org/0000-0001-9966-6686, matveeva.mariia@yandex.ru
[1] Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia
[2] Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia

© Трухан ДИ, Рожкова МЮ, Самойлова ЮГ, Олейник ОА, Матвеева МВ, 2024

Abstract

Functional disorders of the biliary tract are a complex of clinical symptoms that develop as a result of motor-tonic dysfunction of the gallbladder, bile ducts and sphincters. Primary biliary tract dysfunction accounts for about 4%. The frequency of secondary dysfunctions of the biliary tract is much higher, and in case of organic diseases of the gallbladder and biliary tract it can reach 100%. The article discusses clinical diagnostic criteria for biliary tract dysfunctions in accordance with the Rome IV criteria (2016). When discussing various approaches to drug therapy for biliary tract dysfunction, the Rome IV criteria note that most of the proposed methods require further research. We searched the information databases PubMed, Scopus and Elibrary.ru for articles published before 03/01/2024, which examined the properties and effects of phytocomponents (artichoke, turmeric and chamomile) with an emphasis on their possible effect on the hepatobiliary system. The properties and effects of phytocomponents discussed in the review suggest a positive effect of their combination in the pathology of the hepatobiliary system and, in particular, dysfunction of the gallbladder and sphincter of Oddi. The most significant beneficial effects of the herbal combination in terms of real clinical practice include choleretic and cholekinetic, hepatoprotective, hypolipidemic and antioxidant effects. Finally, we present the results of a study on the effectiveness of a herbal complex for improving digestion, which includes highly bioavailable curcumin from turmeric extract (*Curcuma longa*) and prebiotic fibers (galactomannans), artichoke leaf extract (*Cynara scolymus L.*), chamomile flower extract (*Matricaria chamomilla L.*) in patients with dysfunction of the gallbladder and sphincter of Oddi, demonstrating its effectiveness, confirmed clinically and laboratory, as an addition to standard therapy.

Keywords: functional disorders of the biliary tract, gall bladder, sphincter of Oddi, Rome IV criteria, diagnosis, treatment, adjuvant therapy, artichoke extract, turmeric, curcumin, chamomile, herbal complex to improve digestion

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the company Krasnogorskleksredstva JSC for providing the report on the clinical study of the dietary supplement "VerdioGast® Herbal complex for improving digestion".

For citation: Trukhan DI, Rozhkova MYu, Samoilova IuG, Oleynik OA, Matveeva MV. Biliary tract dysfunctions: Possibilities of combined drugs of plant origin as advantage therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):124–133. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-211.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дискинезии (синонимы – дисфункции, функциональные расстройства) желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, развивающиеся вследствие нарушений моторики и висцеральной чувствительности [1]. Функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) представляют собой комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции ЖП, желчных протоков и сфинктеров [2].

Различают первичные и вторичные ФРБТ. В происхождении первичных дисфункций билиарного тракта могут иметь значение:

- детские психогении и невротизация личности;
- гормональные дисфункции (начало менструаций);
- систематическое нарушение режима питания;
- неадекватное и несбалансированное питание;
- грубые диетические погрешности;
- детские бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции;
- гельминтозы;
- интоксикации;
- лекарственная и пищевая аллергия.

Вторичные дисфункции билиарного тракта развиваются в результате:

- органических заболеваний пищеварительной системы (желудка и двенадцатиперстной кишки, тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, ЖП и печени);
- послеоперационных состояний (резекция желудка, наложение анастомозов, ваготомия);
- заболеваний других органов и систем в результате патологических висцеро-висцеральных рефлексов (сахарный диабет, миотония и др.).

Функциональная патология билиарного тракта при целенаправленном сплошном обследовании населения составляет около 4%. В структуре заболеваний желчевыводящих путей у взрослых частота первичных дисфункций билиарного тракта составляет 10–12%, у детей – 24% [3–5], вторичных – значительно выше и при органических заболеваниях ЖП и желчевыводящих путей (прежде всего при хроническом холецистите и желчнокаменной болезни) может достигать 90–100% [2, 6].

В настоящее время широко используется следующая классификация ФРБТ:

1) по этиологии:

- первичные дискинезии, обусловливающие нарушение оттока желчи и (или) панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий;
- вторичные дискинезии билиарного тракта, сочетающиеся с органическими изменениями ЖП и СО.

2) по локализации:

- дисфункция ЖП;
- дисфункция СО;

3) по функциональному состоянию:

- гиперфункция;
- гипофункция.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра дисфункции билиарного тракта могут быть отнесены к двум рубрикам – K82.8 «Дискинезия ЖП и пузырного протока» и K83.4 «Спазм СО».

В Римских критериях IV пересмотра [7, 8] ФРБТ посвящен раздел Е «Расстройства ЖП и СО», в рамках которого выделяют следующие подразделы:

- E1 «Билиарная боль»;
- E1a «Функциональное расстройство ЖП»;
- E1b «Функциональное расстройство СО билиарного типа»;
- E2 «Функциональное расстройство СО панкреатического типа».

В соответствии с рекомендациями Римских критериев IV пересмотра выделены их основные диагностические критерии [8]. К клинико-диагностическим критериям ФРБТ E1 «Билиарная боль» относятся эпизоды болей в эпигастрии и (или) правом подреберье (правом верхнем квадранте живота) при обязательном наличии нижеперечисленных характеристик:

- боль может быть постоянной или иметь нарастающий характер продолжительностью 30 мин и более;
- боль повторяется с разными интервалами (не ежедневно);
- боль (умеренная или сильная) нарушает дневную активность или требует обращения за неотложной помощью (или даже госпитализации);
- незначительно (<20%) может быть связана с перистальтикой кишечника;
- незначительно (<20%) может устраняться сменой положения тела или приемом кислотосупрессивных препаратов.

К дополнительным/вспомогательным диагностическим критериям относится возможная связь боли с одним или несколькими симптомами:

- тошнотой и рвотой;
- иррадиацией в спину и (или) в правую подлопаточную или подключичную область, шею;
- пробуждением среди ночи.

О функциональном расстройстве ЖП (E1a) свидетельствует наличие билиарной боли (E1), отсутствие камней в ЖП или другой структурной патологии (билиарного сладжа). Критерии подтверждения – низкая фракция выброса на сцинтиграфии ЖП (менее 40%), нормальный уровень печеночных ферментов (аспартатаминотрасфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ)), конъюгированного билирубина и амилазы/липазы.

К клинико-диагностическим критериям функциональных расстройств СО билиарного типа (E1b) относятся:

1) наличие билиарной боли (E1);

2) транзиторное повышение печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ) или расширенный желчный проток (более 12 мм);

3) отсутствие конкрементов желчного протока или другой структурной/органической патологии.

К вспомогательным критериям отнесены:

1) нормальные показатели амилазы/липазы;

2) патологические показатели манометрии СО;

3) результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

Для функционального расстройства СО панкреатического типа (E2) характерны следующие клинико-диагностические критерии:

1) документированные повторяющиеся эпизоды панкреатической боли / панкреатита (типичная боль, сопровождающаяся транзиторным повышением уровней амилазы или липазы более чем в 3 раза от нормы, и (или) наличие визуальных признаков острого панкреатита);

2) отсутствие других этиологических факторов панкреатита;

3) негативное эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ);

4) аномальная манометрия сфинктера.

Важно не забывать о симптомах тревоги, наличие которых у пациента исключает функциональные нарушения и требует тщательного обследования для выявления органической патологии.

Лечение ФРБТ предусматривает спонтанную регрессию симптомов, диетотерапию, проведение психотерапевтических мероприятий, медикаментозную терапию (спазмолитики, блокаторы медленных кальциевых каналов, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), нейромодуляторы). При неэффективности терапевтических методов возможно хирургическое лечение [1, 8–10]. В Римских критериях IV пересмотра при обсуждении различных подходов к медикаментозной терапии ФРБТ отмечается, что большинство из предложенных методов требуют дальнейших исследований [7, 8].

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018) рассматриваются возможности препаратов комбинированного действия [1] и отмечается опыт эффективного применения экстракта из листьев артишока (содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи) и препаратов на основе сырья растительного происхождения (кукурузные рыльца, шиповник, куркума, чистотел и др.), которые не только оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры желчных путей, но и обладают холеретическими (увеличивают секрецию электролитов и объем желчи) противовоспалительными свойствами [1].

Мы провели поиск в информационных базах PubMed, Scopus и Elibrary.ru статей, опубликованных до 01.03.2024 г., в которых рассматривались свойства и эффекты фитокомпонентов (артишока, куркумы и ромашки) с акцентом на их возможное влияние на гепатобилиарную систему.

АРТИШОК

Артишок (лат. *Cynara*) богат полифенолами, флавоноидами, антоцианами, фенольными соединениями, инулином, кумаринами, терпенами, пищевыми волокнами, ферментами, полисахаридами, минералами (калий, натрий и фосфор) и витаминами, антиоксидантными соединениями цинарином и хлорогеновой кислотой и поэтому имеет широкий спектр применения в медицине. Артишок колючий (*Cynara scolymus*) обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противомикробным, противораковым, гипохолестеринемическим, гипотриглицеридемическим, анти-ВИЧ, кардиопротекторным и гепатопротекторным свойствами [11].

В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрированы антиоксидантный, гепатопротекторный, желчегонный, желчевыводящий и гиполипидемический

эффекты, что соответствует его историческому использованию [12]. Традиционное применение экстракта листьев артишока (ЭЛА) в гастроэнтерологии основано на его выраженном антидиспептическом действии, опосредованном желчегонной активностью [13]. В испанском экспериментальном исследовании [14] после перорального введения ЭЛА крысам линии Вистар отмечалось значительное увеличение желчеотделения. Желчегонный эффект ЭЛА был более выражен, чем желчегонный эффект эталонного соединения – дегидрохолевой кислоты. В немецком рандомизированном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании (пилотное исследование) изучали желчегонное действие экстракта артишока [15]. Через 30 мин после введения экстракта артишока зафиксировано увеличение секреции желчи на 127,3%, через 60 мин – на 151,5%, еще через 60 мин – на 94,3% каждое по отношению к исходному значению ($P < 0,01$) и были клинически значимыми. Наибольшее увеличение в случае плацебо (139,5%) наблюдалось через 30 мин. На 120-й и 150-й минуте объем желчи, секретируемой при активном лечении, также был достоверно выше, чем при приеме плацебо ($P < 0,05$). В группе плацебо секреция желчи упала ниже исходного уровня через 3 ч. В экспериментальном исследовании польских ученых [16] ЭЛА благодаря своему высокому антиоксидантному потенциалу оказывал защитное и регенеративное действие на печень, что подтверждалось более высокими уровнями глутатиона (GSH) в плазме крыс, получавших экстракт артишока в течение 2 нед. перед воздействием тетрахлорметана (CCl_4). Кроме того, ЭЛА продемонстрировал регенеративные свойства, о чем свидетельствовала более низкая активность АЛТ, АСТ и супероксиддисмутазы в группе, получавшей ЭЛА после воздействия CCl_4. Ученые из Ирана и Катара в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17] в параллельных группах у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) изучали гепатопротективные свойства ЭЛА. При лечении ЭЛА по сравнению с плацебо допплерография показала увеличение кровотока в печеночных венах ($P < 0,001$), уменьшение диаметра воротной вены ($P < 0,001$) и размера печени ($P < 0,001$), снижение уровня АЛТ в сыворотке ($P < 0,001$) и АСТ ($P < 0,001$), улучшение соотношения АСТ/АЛТ ($P < 0,01$), а также снижение общего билирубина. Прием ЭЛА также снижал концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) ($P = 0,01$).

В иранском рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании [18] у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом после 2 мес. приема ЭЛА отмечено снижение уровней АЛТ, АСТ, ОХС и ТГ по сравнению с группой плацебо. В другом иранском исследовании [19] отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП ($P < 0,05$) при приеме ЭЛА в течение 12 нед. по сравнению с плацебо у пациентов с метаболическим синдромом. В британском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [20] при применении ЭЛА в течение 12 нед. отмечено снижение ОХС на 4,2%, в группе плацебо увеличился на 1,9% ($P = 0,025$). В кокрейновском обзоре отмечено, что ЭЛА обладает потенциалом снижения уровня холестерина [21]. В систематическом обзоре и метаанализе (8 клинических исследований) иранских ученых [22] отмечено, что добавление ЭЛА значительно снижает концентрацию АСТ ($P = 0,001$) и АЛТ ($P = 0,016$) по сравнению с плацебо. Анализ подгрупп показал, что прием ЭЛА значительно снижает АСТ ($P = 0,003$) и АЛТ ($P < 0,001$) у пациентов с НАЖБП и АЛТ ($P = 0,025$) у пациентов с избыточной массой тела / ожирением. В рамках систематического обзора и метаанализа иранских ученых [23], в котором поиск статей, опубликованных до января 2022 г. проводился в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Scopus, объединенный анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что прием ЭЛА снижает уровни АЛТ ($P = 0,002$) и АСТ ($P = 0,007$). В систематическом обзоре и метаанализе египетских ученых [24] показано, что прием ЭЛА при НАЖБП приводил к значительному снижению активности АЛТ ($P < 0,001$) и АСТ ($P < 0,001$) в сопоставлении с группой сравнения. Прием ЭЛА также приводил к значительному снижению общего холестерина ($P = 0,004$), ХС ЛПНП ($P < 0,001$) и триглицеридов ($P < 0,001$). Метаанализ иранских ученых [25], в котором рассмотрено 39 статей (2 исследования на людях, 23 – на животных и 14 – *in vitro*), предоставил убедительные доказательства антиоксидантной активности артишока. Результаты экспериментальных исследований на животных показали, что добавление ЭЛА повышало уровень супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона и глутатионпероксидазы в печени, а также значительно снижало уровень малонового диальдегида в печени и плазме животных с индуцированным заболеванием по сравнению с группой сравнения.

КУРКУМА

В последние годы были проведены обширные исследования биологических свойств и фармакологических последствий экстрактов куркумы (*Curcuma longa*). Куркумин (диферулоилметан) – основной желтый биокомпонент куркумы, который обладает противовоспалительными, антиоксидантными, антиканцерогенными, противодиабетическими, антибактериальными, противопротозойными, противовирусными, антифиброзными, иммуномодулирующими и противогрибковыми свойствами [26]. Плейотропная активность куркумина обусловлена его способностью модулировать многочисленные сигнальные молекулы, такие как провоспалительные цитокины, апоптотические белки, универсальный фактор транскрипции (NF-κB), циклооксигеназа-2, 5-липоксигеназа (5-LOX), сигнальные пути STAT3, С-реактивный белок, простагландин Е2, простат-специфический антиген, молекулы адгезии, киназа фосфорилазы, трансформирующий фактор роста-β, триглицерид, эндотелин-1 (ЕТ-1), креатинин, гемоксигеназа 1-го типа (НО-1), АСТ и АЛТ у участников-людей [27]. Куркумин оказывает широкий спектр полезных физиологических и фармакологических действий, включая антиоксидантное, антиамилоидное, противовоспалительное, противомикробное, противоопухолевое, иммуномодулирующее, регулирующее

обмен веществ, антидепрессивное, нейропротекторное и тканезащитное действие [27]. Тесты по оценке безопасности показали, что куркумин хорошо переносится в высоких дозах без побочных эффектов [26]. Исследования с увеличением дозы показали безопасность куркумина в дозах до 12 г в день в течение 3 мес. [28].

Исследование индонезийских ученых [29] показало, что куркумин оказывает положительный холекинетический эффект. Количество куркумина в 20 мг способно сжимать ЖП на 29% за время наблюдения 2 ч. Следующее рандомизированное слепое трехфазное перекрестное исследование этих же ученых [30] показало, что доза куркумина, способная вызвать 50%-е сокращение ЖП, составляет 40 мг. В исследовании китайских ученых [31] показано, что куркумин оказывает защитное действие против холестаза через фарнезоидный Х-рецептор, что приводит к восстановлению гомеостаза желчных кислот и противодействию воспалительным реакциям и в результате – к ослаблению/разрешению холестаза. В немецком проспективном многоцентровом пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [32] применение комбинации экстрактов куркумы и корня чистотела оказывало благотворное влияние на боль, вызванную дискинезией желчевыводящих путей.

В иранском экспериментальном исследовании [33] сравнивали защитные эффекты куркумина и УДХК по отдельности и вместе в профилактике и лечении повреждений печени, вызванных чрезмерным употреблением этанола. Через 28 дней после перорального приема оценивали уровни АСТ, АЛТ, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аргиназы I (ArgI), альбумина (Alb), общий белок (ОБ) и азот мочевины крови (АМК) в сыворотке крови, а ткань печени оценивали гистопатологически. Применение куркумина и УДХК по отдельности у группы крыс линии Вистар, получавших этанол, значительно снижало уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ArgI и АМК ($P < 0,05$) и повышало уровни Alb и ОБ ($P < 0,05$) по сравнению с группой, получавшей этанол. Совместное применение куркумина и УДХК продемонстрировало еще большую эффективность – достоверное повышение Alb и ОБ ($P < 0,05$) и тенденцию к снижению уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, ArgI и АМК ($P > 0,05$). Гистопатологически наблюдалось уменьшение структурных изменений в ткани печени и воспаления, что привело к улучшению состояния ткани печени.

В систематическом обзоре иранских ученых [34] отмечается, что куркумин оказывает защитное и терапевтическое действие при окислительно-ассоциированных заболеваниях печени посредством различных клеточных и молекулярных механизмов. Эти механизмы включают подавление провоспалительных цитокинов, продуктов пародиксации липидов, активации PI3K/Akt и звездчатых клеток печени, а также улучшение клеточных ответов на окислительный стресс, таких как экспрессия Nrf2, SOD, CAT, GSH, GPx и GR. В совокупности куркумин сам по себе действует как поглотитель свободных радикалов, контролируя активность различных видов активных форм кислорода посредством своей фенольной, β-дикетона и метоксигруппы [34]. В метаанализе (16 РКИ и 1028 пациентов) малайзийских ученых [35] показано, что добавление куркумина улучшает ультразвуковые характеристики печени ($P = 0,004$), снижает уровни АЛТ и АСТ ($P < 0,001$), ОХС ($P = 0,002$) в сыворотке крови и величину индекса массы тела (ИМТ) ($P = 0,02$) у пациентов с НАЖБП. Таким образом, применение куркумина в качестве вспомогательного лечения пациентов с НАЖБП может быть оправдано. В иранском систематическом обзоре и метаанализе РКИ (14 исследований) [36] применение куркумина при НАЖБП достоверно снижало АСТ, ОХС. В то же время снижение АЛТ, ХС ЛПНП, ИМТ и повышение ХС ЛПВП не были статистически значимыми. По мнению авторов, оптимальная доза и продолжительность потребления куркумина для пациентов с НАЖБП составляют менее 500 мг/день в течение менее 10 нед.

В польском метаанализе (14 статей) [37] показано, что использование добавок куркумина или куркумина с изменениями в диете, образе жизни и (или) физической активности у пациентов с НАЖБП привело к статистически значимым положительным изменениям в уровнях АЛТ, АСТ, инсулина в крови натощак, ТГ и ОХС, резистентности к инсулину (HOMA-IR) и окружности талии. Зонтичный метаанализ иранских ученых [38], опубликованный в 2024 г., был направлен на оценку имеющихся данных и предоставление точной оценки общего воздействия куркумина/куркумы на пациентов с НАЖБП. Авторами был проведен поиск в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, ScienceDirect и Google Scholar до марта 2023 г. Анализ результатов 11 метаанализов и 99 РКИ с общим участием 5546 участников показал, что добавление куркумина/куркумы достоверно снижает АСТ ($P = 0,0001$), АЛТ ($P = 0,014$), инсулинорезистентность HOMA-IR ($P = 0,0001$), ИМТ ($P = 0,0001$) и окружность талии ($P = 0,001$) при сопоставлении с группой сравнения. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном воздействии добавок куркумина/куркумы у пациентов с НАЖБП, таких как улучшение функции печени, снижение резистентности к инсулину и снижение показателей общего и центрального ожирения [38]. В иранском метаанализе 2024 г. [39] показано, что прием куркумина в дозе 50–3000 мг/день в течение 8–12 нед. был связан со значительным снижением уровня глюкозы натощак, инсулинорезистентности HOMA-IR, ТГ, ОХС, ХС ЛПНП, массы тела и ИМТ у пациентов с НАЖБП.

Американские ученые [40] отмечают, что позитивные эффекты куркумина нивелируются его плохой растворимостью и плохой абсорбцией в свободной форме в желудочно-кишечном тракте, а также его быстрой биотрансформацией в неактивные метаболиты и значительно ограничивают его полезность в качестве оздоровительного агента и пищевой добавки [40]. Было предложено несколько эффективных методов и подходов для капсулирования куркуминоидов, включая образование нанокомплексов, гелеобразование, комплексную коацервацию, электрораспыление и инкапсуляцию без растворителей, управляемую pH [26]. Недавние достижения в области микро- и наноформ куркумина со значительно улучшенной абсорбцией, приводящей к желаемому уровню активных форм куркумина в крови, теперь позволяют решать

широкий спектр потенциальных применений, включая обезболивание и защиту тканей. Использование этих форм куркумина с высокой биодоступностью теперь позволяет проводить широкий спектр соответствующих исследований [40–42] и повысить эффективность его применения при различных заболеваниях.

РОМАШКА

Ромашка (*Matricaria*) – род однолетних цветковых растений, который объединяет 70 видов. К наиболее известным относится ромашка аптечная (*Matricaria chamomilla L.* или *Matricaria recutita L.*) [43]. Ромашка содержит сесквитерпены, сесквитерпенелактоны, флавоноиды (апигенин, лютеолин) и летучие масла. Фитохимический состав эфирных масел и экстрактов ромашки *M. chamomilla* был широко проанализирован и показал, что растение содержит более 120 компонентов. Эфирные масла обычно состоят из терпеноидов, таких как α-бисаболол и его оксиды A и B, оксид бисаболона A, хамазулен и β-фарнезен, а также других соединений. При этом в экстрактах *M. chamomilla* преобладали фенольные соединения, включая фенольные кислоты, флавоноиды и кумарины [44]. Благодаря наличию целого ряда полезных свойств (бактерицидное, успокаивающее, желчегонное, противовоспалительное, противоспазматическое, болеутоляющее) ромашка широко используется в лечебных и косметических целях.

В обзоре иранских ученых (поиск исследований осуществлялся в базах PubMed, Medline, Web of Science и IranMedex) отмечено, что аптечная ромашка обладает антиоксидантным, противомикробным, антидепрессивным, противовоспалительным, противодиарейным, антиканцерогенным, гепатопротекторным, противодиабетическим действием, стимулирует ангиогенез [45]. Дополняет перечень полезных свойств обзор испанских и марокканских ученых [44], в котором указаны противогрибковое, противопаразитарное, инсектицидное свойства. Инкапсулирование эфирных масел или экстрактов аптечной ромашки позволяет повысить его биологическую активность и улучшить возможности его применения [44]. В гастроэнтерологической практике наиболее востребованы желчегонный, спазмолитический и противовоспалительный эффекты ромашки [43]. В экспериментальном исследовании ливанских ученых [46] продемонстрировано, что экстракт аптечной ромашки может оказывать гепатопротекторное действие против диметилгидразина благодаря антиоксидантным, антипролиферативным и противовоспалительным свойствам его флавоноидов. В турецком [47] и туниском [48] экспериментальных исследованиях продемонстрирован гастропротективный эффект водного спиртового экстракта [47] и экстракта отвара [48] ромашки аптечной, обусловленный снижением перекисного окисления липидов и увеличением антиоксидантной активности, а также различными защитными механизмами слизистой оболочки желудка, включая защиту сульфгидрилов желудка и его противоположное воздействие на некоторые внутриклеточные медиаторы, такие как свободное железо, перекись водорода и кальций. В экспериментальном исследовании ученых из Туниса [49] показано, что экстракт аптечной ромашки обладает мощными противодиарейными и антиоксидантными свойствами у крыс, что подтверждает его использование в традиционной и официальной медицине. Позитивный эффект ряда растительных лекарственных средств, в том числе куркумина и экстракта цветков ромашки, отмечен при воспалительных заболеваниях кишечника [50].

Обзор канадских ученых [51] посвящен апигенину – флавоноиду, который содержится во многих фруктах, овощах и травах. Наиболее обильными источниками апигенина являются листовая трава петрушки и сушеные цветы ромашки. Присутствуя в пищевых источниках в виде гликозида, он расщепляется в просвете ЖКТ, где всасывается и распределяется уже как апигенин. В исследованиях было показано, что апигенин ингибирует рост клеток, повышает чувствительность раковых клеток к уничтожению путем апоптоза и препятствует развитию кровеносных сосудов, обслуживающих растущую опухоль. Он также оказывает действие, которое изменяет взаимоотношения раковых клеток с их микроокружением. Апигенин способен снижать поглощение глюкозы раковыми клетками, ингибировать ремоделирование внеклеточного матрикса, ингибировать молекулы клеточной адгезии, которые участвуют в прогрессировании рака, и противодействовать сигнальным путям хемокинов, которые направляют метастазирование в другие места. В итальянском обзоре [52], опубликованном в декабре 2023 г., отмечается, что апигенин воздействует на сигнальные пути, участвующие в развитии и прогрессировании рака, такие как PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, JAK/STAT, NF-κB и Wnt/β-катенин, а также модулирует различные признаки рака, такие как пролиферация клеток, метастазирование, апоптоз, инвазия и миграция клеток. Кроме того, апигенин модулирует экспрессию PD1/PD-L1 в раковых/Т-киллерных клетках и регулирует процентное содержание Т-киллеров и Т-регуляторных клеток. Апигенин рассматривается в аспекте его синергического и аддитивного действия в сочетании с химиотерапией, сводящего к минимуму побочные эффекты [52].

КОМБИНАЦИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Рассмотренные в обзоре свойства и эффекты фитокомпонентов (артишока, куркумы и ромашки) позволяют предполагать позитивный эффект от их комбинации при патологии гепатобилиарной системы и в частности дисфункции ЖП и СО. К числу наиболее значимых полезных эффектов растительной комбинации в аспекте реальной клинической практики следует отнести холеретический и холекинетический, гепатопротективный, гиполипидемический и антиоксидантный. Эффективность рассмотренных растительных компонентов подтверждена в клинических исследованиях, в большинстве случаев проведенных с участием пациентов с НАЖБП. Следует отметить, что наличие симптомокомплекса ФРБТ является характерной составляющей клинической картины НАЖБП [53]. До 30% пациентов с НАЖБП предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье,

● ***Таблица.*** Биологически активные вещества в составе БАД «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения»
● ***Table.*** Bioactive substances as constituents in the biologically active dietary supplement VerdioGast® Herbal complex to improve digestion

Биологически активное вещество	Содержание в 3 капсулах, мг, не менее	Адекватный уровень суточного потребления, мг	Процент от адекватного уровня суточного потребления
Куркумин	7,5	50	15
Флавоны и их гликозиды (апигенин и апигенин-7-глюкозид)	3,6	10	36

связанные с приемом пищи и обусловленные дисфункцией ЖП и желчевыводящих путей [54].

В Центре клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование по оценке эффективности применения биологически активной добавки к пище (БАД) «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения» у добровольцев с дисфункцией ЖП и СО. В состав БАД «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения», разработанной АО «Красногорсклексредства», входят комплекс высокобиодоступного куркумина (из экстракта куркумы (*Curcuma longa*)) и пребиотических волокон (галактоманнанов), экстракт листьев артишока (*Cynara scolymus L.*), экстракт цветков ромашки (*Matricaria chamomilla L.*). Форма выпуска – 30 капсул по 350 мг. Рекомендуемый режим приема – 1 капсула 3 раза в день после приема пищи. Содержание биологически активных веществ в суточной дозе представлено в *таблице*.

В ходе исследования 30 добровольцев от 18 до 45 лет с дисфункцией ЖП или СО в дополнение к стандартной терапии получали исследуемую БАД (основная группа), а 30 добровольцев, получавшие стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, составили группу сравнения. Длительность приема БАД для каждого добровольца составила 12 нед. по 1 капсуле 3 раза в день после приема пищи.

При оценке биохимического анализа крови в динамике у пациентов основной группы через 3 мес. было верифицировано достоверное ($P < 0,05$) снижение трансаминаз (АЛТ – на 41%, АСТ – на 67%), ЩФ – в 1,9 раза, общего и прямого билирубина – на 13,5 и 30,4% соответственно, а также снижение уровня триглицеридов на 21,7%. Эти данные, по мнению исследователей, указывают на улучшение оттока желчи и, соответственно, снижение риска холангита, холедохолитиаза и гепатита, а также отмечается гиполипидемическое действие и разрешение спазма СО. В группе сравнения через 3 мес. зарегистрировано только снижение АСТ на 26% и ЩФ в 1,9 раза ($P < 0,05$).

В основной группе отмечена более выраженная положительная динамика клинических проявлений диспепсического и болевого синдрома ($P < 0,05$). Так, диспепсический синдром отмечался в начале исследования в основной группе у 93,3% пациентов, через 30 дней – у 26,7% и спустя 3 мес. сохранился у 13,3%, в группе сравнения – соответственно 90,0; 36,7; 30,0%. Болевой синдром отмечался в начале исследования в основной группе у 83,3% пациентов, через 30 дней – у 6,7% и спустя 3 мес. сохранился у 6,7%, в группе сравнения – соответственно 86,7; 10,0; 10,0%.

В динамике УЗИ печени, ЖП и поджелудочной железы выявлено уменьшение гепатомегалии на 32 и 27,5%, а дисхолии – на 66,6 и 38,8% в основной и группе сравнения соответственно, однако только у добровольцев, принимавших БАД «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения», отмечено уменьшение общего желчного протока на 16,6% ($P < 0,05$).

В рамках исследования авторами дополнительно проведена оценка динамики содержания короткоцепочечных жирных кислот в кале и зарегистрировано, что в основной группе отмечалось повышение масляной кислоты (бутирата) и снижение уксусной кислоты (ацетата), что может указывать на улучшение функциональности кишечной микробиоты у пациентов со спазмом СО. В группе сравнения значимых различий выявлено не было, а также было верифицировано меньшее микробное разнообразие.

Побочных реакций в виде аллергии, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом БАД, не зарегистрировано. В проведенном исследовании отмечена хорошая переносимость и зарегистрирована высокая комплаентность добровольцев при приеме БАД «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения». Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что растительная терапия улучшает стандартное лечение дисфункций ЖП и СО, и выздоровление происходит быстрее с использованием комбинации стандартной терапии и растительных компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные результаты исследования эффективности БАД «ВердиоГаст® Растительный комплекс для улучшения пищеварения», в состав которой входят комплекс высокобиодоступного куркумина (из экстракта куркумы (*Curcuma longa*)) и пребиотических волокон (галактоманнанов), экстракт листьев артишока (*Cynara scolymus L.*), экстракт цветков ромашки (*Matricaria chamomilla L.*) у пациентов с дисфункцией ЖП и СО, продемонстрировавшие его эффективность, подтвержденную клинически и лабораторно, свидетельствуют об эффективности растительных препаратов в качестве дополнения к стандартной терапии дисфункций билиарного тракта.

Поступила / Received 26.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2024
Принята в печать / Accepted 07.05.2024

Список литературы / References

1. 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(3):63–80. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
   Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova 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(3):63–80. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
2. Трухан ДИ, Викторова ИА, Иванова ДС. *Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей.* СПб.: СпецЛит; 2023. 127 с.
3. Бутов МА, Ардатова ВБ, Шелухина СВ. *Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция.* Рязань; 2004. 39 с.
4. Трухан ДИ, Викторова ИА, Лялюкова ЕА. *Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей.* СПб.: СпецЛит; 2011. 127 с.
5. Трухан ДИ, Филимонов СН, Тарасова ЛВ. *Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей.* Новокузнецк: ООО Полиграфист; 2013. 111 с.
6. Голошубина ВВ, Моисеева МВ, Багишева НВ Трухан ЛЮ, Трухан ДИ. Функциональные расстройства билиарного тракта: актуальные аспекты диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;(3):13–17. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/gastroenterologiya/Funkcionalynye_rasstroystvabiliarnogo_Tracta_aktualynye_aspektydiagnostiki_i_lecheniya/.
   Goloshubina VV, Moiseeva MV, Bagisheva NV, Trukhan LYu, Trukhan DI. Functional disorders of the biliary tract: actual aspects of diagnostics and treatment. *RMJ. Medical Review.* 2018;(3):13–17. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/gastroenterologiya/Funkcionalynye_rasstroystvabiliarnogo_Tracta_aktualynye_aspektydiagnostiki_i_lecheniya/.
7. 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.
8. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016:150(6):1420–1429. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033.
9. Трухан ДИ, Викторова ИА, Сафонов АД. *Болезни печени.* СПб.: Фолиант; 2010. 264 с.
10. Трухан ДИ. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача.* 2012;(10):18–24. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/74d/74dee6eefafcf10e70b04dfc-91be0220.pdf.
    Trukhan DI. Rational pharmacotherapy in gastroenterology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2012;(10):18–24. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/74d/74dee6eefafcf10e70b04dfc-91be0220.pdf.
11. Feiden T, Valduga E, Zeni J, Steffens J. Bioactive Compounds from Artichoke and Application Potential. *Food Technol Biotechnol.* 2023;61(3):312–327. https://doi.org/10.17113/ftb.61.03.23.8038.
12. Ben Salem M, Affes H, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, Zeghal KM. 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.
13. 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.
14. Saénz Rodriguez 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.
15. Kirchhoff R, Beckers C, Kirchhoff GM, Trinczek-Gärtner H, Petrowicz O, Reimann HJ. Increase in choleresis by means of artichoke extract. *Phytomedicine.* 1994;1(2):107–115. https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80027-9.
16. Florek E, Szukalska M, Markiewicz K, Miechowicz I, Gornowicz-Porowska J, Jelińska A et al. Evaluation of the Protective and Regenerative Properties of Commercially Available Artichoke Leaf Powder Extract on Plasma and Liver Oxidative Stress Parameters. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(10):1846. https://doi.org/10.3390/antiox12101846.
17. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Atkin SL, Butler AE, Jafari R et al. Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2018;32(7):1382–1387. https://doi.org/10.1002/ptr.6073.
18. Rangboo V, Noroozi M, Zavoshy R, Rezadoost SA, Mohammadpoorasl A. The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Hepatol.* 2016:4030476. https://doi.org/10.1155/2016/4030476.
19. Rezazadeh K, Aliashrafi S, Asghari-Jafarabadi M, Ebrahimi-Mameghani M. Antioxidant response to artichoke leaf extract supplementation in metabolic syndrome: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2018;37(3):790–796. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.017.
20. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Wallis C, Simpson HC. Artichoke leaf extract (Cynara scolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2008;15(9):668–675. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.03.001.
21. Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD003335. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003335.pub3.
22. Moradi S, Shokri-Mashhadi N, Saraf-Bank S, Mohammadi H, Zobeiri M, Clark CCT, Rouhani MH. The effects of Cynara scolymus L. supplementation on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14726. https://doi.org/10.1111/ijcp.14726.
23. Amini MR, Sheikhhossein F, Talebyan A, Bazshahi E, Djafari F, Hekmatdoost A. Effects of Artichoke Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Nutr Res.* 2022;11(3):228–239. https://doi.org/10.7762/cnr.2022.11.3.228.
24. Kamel AM, Farag MA. Therapeutic Potential of Artichoke in the Treatment of Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Food.* 2022;25(10):931–942. https://doi.org/10.1089/jmf.2022.0025.
25. Salekzamani S, Ebrahimi-Mameghani M, Rezazadeh K. The antioxidant activity of artichoke (Cynara scolymus): A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Phytother Res.* 2019;33(1):55–71. https://doi.org/10.1002/ptr.6213.
26. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Swelum AA, Arif M, Abo Ghanima MM, Shukry M et al. Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *J Sci Food Agric.* 2021;101(14):5747–5762. https://doi.org/10.1002/jsfa.11372.
27. Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules.* 2020;25(6):1397. https://doi.org/10.3390/molecules25061397.
28. 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.
29. Rasyid A, Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):245–249. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00464.x.
30. 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.
31. 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.
32. Niederau C, Göpfert E. Die Wirkung von Schöllkraut- und Curcumawurzelstock-ExTract auf Oberbauchbeschwerden infolge funktioneller Störungen des ableitenden Gallensystems. Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie. *Med Klin (Munich).* 1999;94(8):425–430. https://doi.org/10.1007/BF03044726.
33. Farashbandi AL, Shariati M, Mokhtari M. Comparing the Protective Effects of Curcumin and Ursodeoxycholic Acid after Ethanol-Induced Hepatotoxicity in Rat Liver. *Ethiop J Health Sci.* 2021;31(3):673–682. https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i3.25.
34. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients.* 2018;10(7):855. https://doi.org/10.3390/nu10070855.
35. Ngu MH, Norhayati MN, Rosnani Z, Zulkifli MM. Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2022;68:102843. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102843.
36. Khalili L, Nammi S. The Effects of Curcumin Supplementation on Metabolic Biomarkers and Body Mass Index in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des.* 2022;28(23):1911–1925. https://doi.org/10.2174/1381612828666220328111141.
37. Różański G, Tabisz H, Zalewska M, Niemiro W, Kujawski S, Newton J et al. Meta-Analysis of Exploring the Effect of Curcumin Supplementation with or without Other Advice on Biochemical and Anthropometric Parameters in Patients with

Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):4266. https://doi.org/10.3390/ijerph20054266.
38. Molani-Gol R, Dehghani A, Rafraf M. Effects of curcumin/turmeric supplementation on the liver enzymes, lipid profiles, glycemic index, and anthropometric indices in non-alcoholic fatty liver patients: An umbrella meta-analysis. *Phytother Res.* 2024;38(2):539–555. https://doi.org/10.1002/ptr.8051.
39. Ebrahimzadeh A, Mohseni S, Safargar M, Mohtashamian A, Niknam S, Bakhoda M et al. Curcumin effects on glycaemic indices, lipid profile, blood pressure, inflammatory markers and anthropometric measurements of non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Med.* 2024;80:103025. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2024.103025.
40. Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules.* 2020;25(6):1397. https://doi.org/10.3390/molecules25061397.
41. 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.
42. 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.
43. Жуков НА, Брюханова ЛИ, Трухан ДИ. *Лекарственные растения Омской области и их применение при заболеваниях органов пищеварения.* Омск: Омское книжное издательство; 1996. 34 с.
44. El Mihyaoui A, Esteves da Silva JCG, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (*Matricaria chamomilla L.*): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life (Basel).* 2022;12(4):479. https://doi.org/10.3390/life12040479.
45. Miraj S, Alesaeidi S. A systematic review study of therapeutic effects of Matricaria recuitta chamomile (chamomile). *Electron Physician.* 2016;8(9):3024–3031. https://doi.org/10.19082/3024.
46. 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.
47. Cemek M, Yilmaz E, Büyükokuroğlu ME. Protective effect of Matricaria chamomilla on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Pharm Biol.* 2010;48(7):757–763. https://doi.org/10.3109/13880200903296147.
48. 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):1–8. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2016.11.001.
49. Sebai H, Jabri MA, Souli A, Rtibi K, Selmi S, Tebourbi O et al. Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (Matricaria recutita L.) decoction extract in rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;152(2):327–332. https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.015.
50. Holleran G, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Currò D. Herbal medicinal products for inflammatory bowel disease: A focus on those assessed in double-blind randomised controlled trials. *Phytother Res.* 2020;34(1):77–93. https://doi.org/10.1002/ptr.6517.
51. Lefort ÉC, Blay J. Apigenin and its impact on gastrointestinal cancers. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(1):126–144. https://doi.org/10.1002/mnfr.201200424.
52. Fossatelli L, Maroccia Z, Fiorentini C, Bonucci M. Resources for Human Health from the Plant Kingdom: The Potential Role of the Flavonoid Apigenin in Cancer Counteraction. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):251. https://doi.org/10.3390/ijms25010251.
53. Трухан ДИ, Викторова ИА, Сафонов АД. *Болезни печени.* СПб.: СпецЛит; 2019. 239 с.
54. Трухан ДИ. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта». *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012;(1):3–9. Режим доступа: https://elibrary.ru/ooloqp. Trukhan DI. Nonalcoholic fatty liver disease in the practice of "first contact" physician. *Klinicheskie Perspektivy Gastroehnterologii, Gepatologii.* 2012;(1):3–9. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/ooloqp.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.И. Трухан**
Написание текста – **Д.И. Трухан**
Сбор и обработка материала – **Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник**
Обзор литературы – **Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова**
Анализ материала – **Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова**
Статистическая обработка – **М.В. Матвеева**
Редактирование – **Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry I. Trukhan**
Text development – **Dmitry I. Trukhan**
Collection and processing of material – **Iuliia G. Samoilova, Oksana A. Oleynik**
Literature review – **Dmitry I. Trukhan, Mariia Yu. Rozhkova**
Material analysis – **Dmitry I. Trukhan, Mariia Yu. Rozhkova**
Statistical processing – **Mariia V. Matveeva**
Editing – **Dmitry I. Trukhan, Mariia Yu. Rozhkova**
Approval of the final version of the article – **Dmitry I. Trukhan, Mariia Yu. Rozhkova**

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

Рожкова Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; marroj@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, заведующий центром клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; главный специалист департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике; samoilova_y@inbox.ru

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; SPIN-код: 3677-3357; oleynikoa@mail.ru

Матвеева Мария Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; matveeva.mariia@yandex.ru

Information about the authors:

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

Mariia Yu. Rozhkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; marroj@mail.ru

Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Head of the Department of Pediatrics with a Course of Endocrinology, Head of the Center for Clinical Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; Chief Specialist of the Tomsk Region Health Department for Medical Prevention; samoilova_y@inbox.ru

Oksana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; oleynikoa@mail.ru

Mariia V. Matveeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Endocrinology, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Tract, Tomsk, 634050, Russia; matveeva.mariia@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-226

Обзорная статья / Review article

Влияние устекинумаба на внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом

Д.И. Абдулганиева, https://orcid.org/0000-0001-7069-2725, diana.abdulganieva@kazangmu.ru
Д.Д. Мухаметова✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2102-0142, muhdilyara@gmail.com
Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме
В настоящем обзоре представлены основные внекишечные проявления (ВКП) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в частности при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), описано современное представление о механизмах развития, классификации, характеристике и частоте основных ВКП (суставные, кожные, офтальмологические проявления, поражение слизистых). Также подробно освещены вопросы механизма действия, показания для назначения устекинумаба, выделено место устекинумаба в терапии ВЗК, проведена оценка эффективности данного препарата в отношение терапии ВКП – обобщены результаты ретроспективного анализа данных программы клинических исследований UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI, проспективных когортных исследований, ретроспективных когортных исследований и регистрового исследования о влиянии устекинумаба на течение различных ВКП и исходы иммуноопосредованных заболеваний (ИОЗ) у пациентов с БК и ЯК. Устекинумаб представляет собой полностью моноклональный человеческий иммуноглобулин G1k, связывающийся с общей субъединицей p40 интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23, которые принимают активное участие не только в развитии кишечной симптоматики, но и являются пусковыми в развитии различных ВКП. Обзор литературы показал, что устекинумаб может быть эффективен для лечения ВКП у пациентов с ЯК и БК, особенно в отношении дерматологических и ревматологических проявлений, псориаза и псориатического артрита. Поиск литературных источников был проведен с использование баз данных MEDLINE®, EMBASE®, BIOSIS Previews®, DERWENT® и (или) другим ресурсам, включая внутренние/внешние базы данных, 15 апреля 2024 г.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, механизм развития, кожные проявления, суставные проявления, псориаз

Для цитирования: Абдулганиева ДИ, Мухаметова ДД. Влияние устекинумаба на внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2024;18(8):135–142. https://doi.org/10.21518/ms2024-226.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of ustekinumab on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis

Diana I. Abdulganieva, https://orcid.org/0000-0001-7069-2725, diana.abdulganieva@kazangmu.ru
Dilyara D. Mukhametova✉**,** https://orcid.org/0000-0003-2102-0142, muhdilyara@gmail.com
Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia

Abstract
This review presents the main extraintestinal manifestations (EIMs) in patients with inflammatory bowel diseases (IBD), in particular ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), describes the modern potential mechanisms, classification, characteristics and frequency of the main EIMs (rheumatological, skin, ophthalmological and orofacial manifestations). The issues of the mechanism of action, indications for prescribing ustekinumab are also covered in detail, the place of ustekinumab in the treatment of IBD is highlighted, the effectiveness of this drug in relation to the treatment of IBD is assessed – summarizes the results of a retrospective analysis of data from the UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI clinical trial program, prospective cohort studies, retrospective cohort studies and a registry study on the effect of ustekinumab on the course of various EIMs and the outcomes of immune-mediated diseases (IMDs) in patients with CD and UC. Ustekinumab is a fully monoclonal human immunoglobulin G1k that binds to the common p40 subunit of interleukin (IL)-12 and IL-23, which are actively involved not only in the development of intestinal symptoms, but are also triggers in the development of various EIMs. A review of the literature showed that ustekinumab may be effective for the treatment of EIMs in patients with UC and CD, especially in relation to dermatological and rheumatological manifestations, and is effective against psoriasis and psoriatic arthritis. A literature search of MEDLINE®, EMBASE®, BIOSIS Previews® and DERWENT® and/or other resources, including internal/external databases was conducted on April 15, 2024.

Keywords: inflammatory bowel diseases, pathogenesis, dermatological manifestations, rheumatological manifestations, psoriasis

For citation: Abdulganieva DI, Mukhametova DD. Effect of ustekinumab on extraintestinal manifestations in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):135–142. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-226.

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

© Абдулганиева ДИ, Мухаметова ДД, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) высока и продолжает расти в связи повышением распространенности язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), с увеличением затрат на диагностику и терапию, а также из-за высокого уровня инвалидизации [1].

Согласно современным представлениям, ЯК представляет собой хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением диффузного характера, которое ограничено слизистой оболочкой [2]. БК является хроническим, рецидивирующим заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующимся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [3]. По последним данным, распространенность ЯК в России составляет 16,6 на 100 тыс. населения, ежегодный регистрируемый прирост – 11,3%, распространенность БК – 5,6 на 100 тыс. населения, а прирост – 13,7% [4, 5].

Одной из особенностью ВЗК является их мультисистемность, что характеризуется вовлечением в иммуновоспалительный процесс не только кишечника, но и других органов и систем с развитием внекишечных проявлений (ВКП). При этом до 50% пациентов с ВЗК имеют по крайней мере один внекишечный синдром, который может влиять на частоту обострений, течение заболевания, прогноз и даже летальность [6, 7]. По литературным данным, ВКП более характерны для БК, также выше риск у женщин, курильщиков и при увеличении продолжительности заболевания [1, 8, 9]. По данным швейцарского когортного исследования, у 26% пациентов ВКП появились до постановки диагноза «ВЗК» (в среднем до 5 мес. до постановки диагноза «ВЗК»), а в 74% случаев первые симптомы ВКП начали беспокоить после выявления ВЗК. При этом по частоте ВКП распределились следующим образом: периферический артрит – 70,0%, афтозный стоматит – 21,6%, аксиальная артропатия/болезнь Бехтерева – 16,4%, увеит – 13,7%, узловатая эритема – 12,6%, первичный склерозирующий холангит – 6,6%, гангренозная пиодермия – 4,9% и псориаз – 2,7% [10].

В зависимости от механизма возникновения выделяют ВКП, связанные с активностью заболевания, не связанные с активностью заболевания, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями (*табл. 1*). ВПК, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными симптомами при обострении ЯК и БК и исчезают на фоне лечения и в ремиссию болезни. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса, появляются независимо от фазы основного заболевания и часто определяют негативный прогноз болезни [2, 3].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Среди возможных механизмов развития ВКП выделяют два основных: распространение иммунного ответа из кишечника и независимые воспалительные реакции.

Распространение иммунного ответа из кишечника на сегодняшний день пытаются объяснить следующими механизмами:

1. Эктопическая экспрессия ЖКТ-специфичных хемокинов и молекул адгезии. Известно, что экспрессия сосудистого адрессина MAdCAM-1 обычно ограничена тканями кишечника, благодаря специфическим сигналам хемокинов не позволяют ЖКТ-специфичным Т-клеткам, выделяющим интегрин α4β7, избирательно перемещаться в слизистую оболочку кишечника. Дополнительный тропизм к тонкой кишке обеспечивается хемокином CCL25, привлекающим лимфоциты, экспрессирующие его рецептор CCR9. Эктопическая экспрессия данных хемокинов и молекул адгезии может способствовать перемещению воспалительных Т-клеток, приводя к появлению ВКП, что особенно ярко было показано при первичном склерозирующем холангите, ассоциированным с ВЗК. Эктопическая экспрессия как MAdCAM-1, так и CCL25 была выявлена в сосудистом эндотелии портального тракта. Данное предположение об эктопической экспрессии ЖКТ-специфичных адрессинов за пределами кишечника являлось бы логичным механизмом возникновения ВКП, но данные показаны только по печени. Однако было выявлено, что совместная экспрессия интегрина α4β7 с кожным лейкоцитарным антигеном, некоторыми Т-клетками пациентов с ВЗК может указывать что эффекторные клетки, имеющие кишечное происхождение, могут обладать тропизмом к коже и ЖКТ.

2. Перекрестная реакция с микробными антигенами, например молекулярная мимикрия между кишечными бактериями и аутоантигеном, представлена молекулами главного комплекса гистосовместимости МСН. Данный механизм был выявлен на экспериментальных моделях развития аутоиммунного увеита. Так, у мышей Т-клетки сетчатки, вызывающие увеит, вступали в перекрестную реакцию с бактериальным антигеном кишки.

Таблица 1. Основные внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника [2, 3]
Table 1. The main extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases [2, 3]

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью заболевания	Проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
• Артропатии (артралгии, артриты) • Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) • Поражение слизистых (афтозный стоматит) • Поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит) • Поражение печени (аутоиммунный гепатит)	• Первичный склерозирующий холангит • Анкилозирующий спондилит (сакроилеит) • Остеопороз, остеомаляция • Псориаз, псориатический артрит	• Холелитиаз • Стеатоз печени, стеатогепатит • Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии • Амилоидоз

3. Транслокация микробного антигена из кишечника в различные ткани, например через портальную вену в печень.

4. Циркулирующие антитела, которые могут связывать эпитопы, общие для толстой кишки человека и других тканей организма, такие как глаза, суставы, кожа и эпителий желчных протоков.

5. Перемещение Т-клеток в результате взаимодействия с неспецифическими молекулами адгезии, что может возникнуть при небольшом воспалении, травме или механическом воздействии. Например, α4β7-независимое связывание лейкоцитов с синовиальной мембраной с помощью молекул адгезии приводит к суставным проявлениям [11].

Независимая воспалительная реакция как механизм ВКП может возникнуть в результате следующих причин:

1. Сдвиг воспаления, вызванный генетическими, экологическими или микробными факторами или системным увеличением количества ключевых медиаторов воспаления. Например, цитокины, связанные с ВЗК, такие как IL-23, в больших количествах вырабатывается при БК и ЯК, могут активировать иммунные клетки, находящиеся в синовиальной мембране, и вызывать спондилоартриты.

2. Системные изменения функции врожденного иммунитета, например воздействие на нейтрофилы воспалительных цитокинов или других медиаторов, могут усилить их ответ на последующую активацию, что получило название «нейтрофильный прайминг».

3. Микробиота кишечника вызывает отдаленное воспаление через микробные продукты, такие как липополисахариды, через изменения проницаемости кишечника и др. Уже давно установлена связь между кишечными инфекциями, такими как *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и *Shigella*, и развитием реактивного артрита, что указывает на существование потенциальных патогенных путей между микробиотой кишечника и внекишечным воспалением. Также выявлена взаимосвязь некоторых ВКП с дисбиозом кишечника: у пациентов со спондилоартритом наблюдается снижение микробного разнообразия в фекальном кишечнике и повышенная численность *Ruminococcus gnavus* и рода *Dialister*, которые положительно коррелируют с активностью заболевания.

4. Происходят изменения в кроветворении, вызванные воспалением кишечника, микробными продуктами, воспалительными цитокинами, повышением проницаемости кишечника и др. [11, 12].

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Суставные проявления. Поражение суставов при ВЗК является наиболее частыми ВКП с распространенностью 6–46% [1, 6]. Суставной синдром может возникнуть до и после диагностики ВЗК, при этом могут вовлекаться как осевые, так и периферические суставы. Систематический обзор, посвященный распространенности спондилоартритов (СпА) при ВЗК, показал, что периферический артрит был наиболее частым проявлением [13%; 95% ДИ: 12–15%], за которым следует сакроилеит [10%; 95% ДИ: 8–12%] и анкилозирующий спондилит [3%; 95% ДИ: 2–4%].

Связь между ВЗК и СпА указывает на общий воспалительный путь. Полногеномные исследования ассоциаций выявили общие локусы, связанные с риском развития как СпА, так и ВЗК, включая сигналы ассоциации в пути генов *ИЛ-12/23*. Сакроилеит и анкилозирующий спондилит связаны с генами *NOD2/CARD15* и *IL23R*. Наиболее сильные генетические ассоциации существуют между анкилозирующим спондилитом и ВЗК. Следует отметить, что 25–78% пациентов с ВЗК и анкилозирующим спондилитом имеют HLA-положительный результат [6, 13].

Кожные проявления. Примерно у 15–20% пациентов с ВЗК развиваются кожные проявления. Наиболее частым из них является узловатая эритема (УЭ) с распространенностью до 15%; ассоциирована с активностью заболевания. Согласно работам S. Vavricka et al., наличие УЭ не было ассоциировано с активностью течения БК, она выявлялась у 6,8% пациентов в ремиссии и практически в 3 раза реже (2,4%) у пациентов в обострении; в свою очередь, при ЯК поражения кожи диагностировались в 2,5 раза чаще у пациентов с активным воспалительным процессом (4,7%) [10]. Второй по частоте является гангренозная пиодермия, которая чаще встречается у женщин, негроидной расы и людей с семейным анамнезом ЯК [6]. Встречается гангренозная пиодермия немного чаще при БК: с частотой от 5 до 15% при БК и от 2 до 10% – при ЯК.

Распространенность псориаза у пациентов с БК и ЯК составляет 3,6 и 2,8% соответственно. Распространенность БК и ЯК у пациентов с псориазом составляет 0,7 и 0,5% соответственно, что является значительно высоким риском по сравнению с популяцией и отражает двунаправленную связь между псориазом и ВЗК [6].

По механизму действия кожные проявления бывают четырех типов [6]:

1) Реактивные: имеют общие иммунопатогенные механизмы, но различные гистопатологические особенности (УЭ, гангренозная пиодермия, синдром Свита, поражения полости рта).

2) Специфические: гистопатологические особенности аналогичны основному заболеванию кишечника, но проявляются за пределами ЖКТ (метастатическая БК).

3) Сопутствующие: воспалительные или аутоиммунные нарушения, чаще наблюдаемые при ВЗК, но не имеющие общих гистологических или патогенетических связей. Однако факторы риска могут быть общими (гнойный гидраденит, псориаз, атопический дерматит, витилиго, очаговая алопеция, лейкоцитокластический васкулит, системная красная волчанка, узелковый полиартрит, приобретенный буллезный эпидермолиз).

4) Осложнения: лекарственно-индуцированные состояния, связанные с вовлечением кожного покрова (например, связанные с антагонистами фактора некроза опухоли α, тиопуринами, сульфасалазином, метотрексатом, ведолизумабом).

Афтозный стоматит является наиболее частым реактивным проявлением ВЗК в ротовой полости, который встречается у 20% взрослых и 47% детей. Также к проявлениям поражения ротовой полости относят пародонтит, вегетативный пиостоматит, образование камней на слизистой оболочке и орофациальный гранулематоз [6].

Офтальмологические проявления, связанные с ВЗК, встречаются относительно часто, занимают по частоте третье место после поражения суставов и кожи. Наиболее частым глазным проявлением у пациентов с ВЗК является передний увеит. Менее частыми проявлениями являются эписклерит, конъюнктивит, склерит, неврит зрительного нерва, ишемическая нейропатия зрительного нерва и др. [6, 14].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ УСТЕКИНУМАБА

Устекинумаб представляет собой полностью моноклональный человеческий иммуноглобулин G1k, связывающийся с общей субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 активирует NK-клетки, стимулирует дифференциацию CD4+ Т-клеток до Т-хелперов 1 (Th1), а также усиливает выработку интерферона гамма. ИЛ-23 стимулирует образование Т-хелперов 17 (Th17) и увеличивает секрецию ИЛ-17A, ИЛ-21 и ИЛ-22[1].

Показаниями для устекинумаба, согласно инструкции, является бляшечный псориаз; активный псориатический артрит у взрослых пациентов в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию; активный ювенильный псориатический артрит у детей от 5 лет и старше в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом; активная БК средней или тяжелой степени у взрослых пациентов с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии; активный ЯК умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии[2].

МЕСТО УСТЕКИНУМАБА В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Целью применения устекинумаба при ЯК и БК является индукция и поддержание ремиссии заболевания, преодоление стероидорезистентности, стероидозависимости, непереносимости ГКС, неэффективности/непереносимости иммуносупрессоров в качестве первой и второй линии биологической терапии [2, 3]. Устекинумаб и адалимумаб продемонстрировали сопоставимую эффективность в качестве первой линии терапии, но в группе адалимумаба частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была почти вдвое больше, чем в группе устекинумаб [2].

Для устекинумаба как при БК, так и при ЯК индукционная доза вводится внутривенно в первый день с расчетом дозы по массе тела пациента на момент введения, далее через 8 нед. – первое поддерживающее подкожное введение в дозе 90 мг и далее терапия в дозе 90 мг подкожно каждые 8 или 12 нед. (в зависимости от характера течения заболевания) [2, 3]. Пациентам при потере ответа на устекинумаб в стандартном режиме введения каждые 12 нед. рекомендуется оптимизация терапии в виде сокращения интервалов между введениями до 8 нед. или смена на препарат другого класса (анти-ФНО, ведолизумаб, упадацитиниб) [2, 3].

У всех пациентов с перианальным поражением БК в случае отсутствия показаний к хирургическому лечению или после него рекомендовано назначение иммуносупрессоров и/или ГИБП, в т. ч. устекинумаба в виде индукционного курса с последующим длительным поддерживающим лечением. При этом следует отметить, что у пациентов с БК, перенесших хирургическое лечение, применение биологической терапии (препараты анти-ФНО, ведолизумаба или устекинумаба) в анамнезе не ассоциировано с увеличением послеоперационных септических осложнений [3]. Пациентам с ЯК с хроническим резистентным к терапии резервуаритом при неэффективности первой линии терапии и резервных лекарственных средств рекомендуется назначение блокаторов ФНО-α, ведолизумаба или устекинумаба для индукции и поддержания ремиссии [2].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА В ОТНОШЕНИИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ КРОНА

N. Narula et al. в 2021 г. провели ретроспективный анализ данных программы рандомизированных клинических исследований UNITI для оценки эффективности устекинумаба в отношении ВКП у пациентов с БК [15]. Для оценки активности БК использовали индекс активности болезни Крона (ИАБК) на исходном уровне, на неделе 6 после индукционной терапии и на неделе 52 после поддерживающей терапии. Наличие ВКП оценивали на основании наличия или отсутствия проявлений, соответствующих отдельным компонентам ИАБК. Первичной конечной точкой служила разница в общей частоте разрешения ВКП на неделе 6 у пациентов, получавших устекинумаб, и пациентов, получавших плацебо. Вторичные конечные точки включали разницу в общей частоте разрешения ВКП на неделе 52 у пациентов, получавших устекинумаб, и пациентов, получавших плацебо, частоту разрешения отдельных ВКП и частоту развития ВКП *de novo* на неделе 6 и неделе 52.

У 504 из 941 (53,6%) пациентов, получавших устекинумаб, наблюдались ВКП на исходном уровне. У этих 504 пациентов было зарегистрировано 527 ВКП, при этом у 339 (36,0%) пациентов было зарегистрировано по 1 ВКП, у 62 (6,6%) пациентов – по 2 ВКП, у 20 (2,1%) пациентов – по 3 ВКП, у 1 (0,1%) пациента – 4 ВКП.

Из 527 ВКП, зарегистрированных на исходном уровне в исследованиях UNITI-1 и UNITI-2, 186 ВКП разрешились к неделе 6 ($P < 0,0001$). Из 147 ВКП, зарегистрированных

[1] Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара® (МНН: устекинумаб), ЛСР-005728.
[2] Там же.

на исходном уровне в исследовании IM-UNITI, 106 ВКП разрешились на неделе 52 (P < 0,0001) [15].

A. Aboubakr et al. в 2021 г. оценили эффективность устекинумаба в отношении ВКП у пациентов с БК в реальной клинической практики (Real World Evidence (RWE) [16].

Данные были собраны у пациентов с активными ВКП или предшествующими ВКП на момент проведения индукционной терапии устекинумабом. ВКП подразделяли на ревматологические (например, периферический или аксиальный артрит/артралгия), кожные (например, УЭ, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит) или глазные (например, увеит).

Первичной конечной точкой была частота полного разрешения активных ВКП. Вторичные конечные точки включали частоту улучшения активных ВКП, частоту рецидивов неактивных ВКП и наличие зависимости между развитием ВКП и эндоскопическим/клиническим ответом.

Данные по разрешению ВКП представлены в *табл. 2* [16].

Работы T. de-Risi Pugliese et al. 2019 г. оценивали эффективность терапии устекинумабом при БК-ассоциированных нейтрофильных дерматозах и показали, что на неделе 16 устекинумаб обеспечивал ремиссию в 6 из 7 случаев (86%) с достижением полного ответа в 4 из 7 случаев (57%) и частичного ответа в 2 из 7 случаев (29%) [17].

A. Tursi A. et al. в 2021 г. проанализировали данные пациентов с БК, рефрактерной к биологической терапии, которые получали устекинумаб по поводу ВКП БК [18]. В этот анализ были включены все пациенты, прошедшие хотя бы один курс индукционной терапии устекинумабом. У 24 пациентов были обнаружены ВКП: у 17 пациентов были заболевания суставов (у 9 – анкилозирующий спондилит, у 3 – ревматоидный артрит, у 5 – серонегативный артрит), у 4 пациентов – УЭ, у 1 пациента – увеит, у 1 пациента – склерозирующий холангит и у 1 пациента – гнойный гидраденит. Средняя продолжительность периода наблюдения составляла 6 мес.

У трех пациентов с анкилозирующим спондилитом и у всех пациентов с серонегативным артритом в начале лечения устекинумабом была зарегистрирована артралгия. Через 6 мес. наблюдения сообщений об артралгии не поступало. Из 3 пациентов с анкилозирующим спондилитом у 1 пациента в стадии ремиссии на момент начала терапии устекинумабом через 3 мес. лечения развилась артралгия *de novo*. У одного пациента со склерозирующим холангитом в стадии ремиссии на момент начала терапии устекинумабом в период последующего наблюдения не отмечалось рецидива холангита. Пациенты с УЭ, увеитом и гнойным гидраденитом имели активное заболевание на момент начала лечения устекинумабом и достигли ремиссии в течении наблюдения [18].

C. Liefferinckx et al. в 2019 г. оценили эффективность устекинумаба у пациентов с БК и сопутствующим анкилозирующим спондилитом [19]. В ретроспективный анализ 14 медицинских центров были включены данные 174 пациентов, начавших лечение устекинумабом. Из всей когорты у 17 (11,2%) пациентов был исходно диагностирован сопутствующий анкилозирующий спондилит; у 12 (70,6%) пациентов терапия устекинумабом не влияла на выраженность симптомов, оцениваемых по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У пациентов с артралгией на момент начала применения устекинумаба (n = 46) отмечалось постепенное разрешение симптомов (оценка по ВАШ = 0): у 29 (63%) пациентов симптомы разрешились к неделе 8, у 21 (45,6%) пациента – к неделе 16 и у 8 (17,4%) пациентов – к неделе 52. Разрешение артралгии было статистически значимо связано с клиническим ответом на неделях 8, 16 и 52 соответственно (P = 0,03, 0,03, 0,04).

У пациентов с персистирующей артралгией за время наблюдения не отмечалось снижения интенсивности боли по результатам оценки по ВАШ. Артралгия *de novo* развилась у 16 из 89 (17,9%) пациентов к неделе 8, у 17 из 89 (19,1%) пациентов – к неделе 16 и у 12 из 89 (13,5%) пациентов – к неделе 52. Один пациент из всей когорты досрочно прекратил терапию устекинумабом из-за выраженной миалгии/артралгии [19].

F.S. Macaluso et al. в 2020 г. оценили эффективность устекинумаба в отношении СпА, связанного с БК, из сицилийской базы данных пациентов с ВЗК (SN-IBD) [20]. Из 131 пациента, получавшего устекинумаб, у 30 (22,9%) пациентов был активный СпА на исходном уровне (у 3 пациентов – поражение осевого скелета, у 18 пациентов – периферические поражения, у 9 пациентов – поражение осевого скелета и периферические поражения). Все пациенты до начала применения устекинумаба получали по крайней мере один

● ***Таблица 2.*** Разрешение внекишечных проявлений на фоне устекинумаба [16]
● ***Table 2.*** Resolution of extraintestinal manifestations achieved with ustekinumab [16]

Исходы	Все ВКП, N = 73	Ревматологические, n = 48 (65,8%)	Дерматологические, n = 18 (24,6%)	Глазные, n = 7 (9,6%)
Активные ВКП, n (%)	50 (68,5)	38 (79,2)	10 (55,6)	2 (28,6)
Улучшение	18 (36)	16 (42,1)	2 (20)	0
Разрешение	16 (32)	9 (23,7)	6 (60)	1 (50)
Без изменений	14 (28)	11 (28,9)	2 (20)	1 (50)
Ухудшение	2 (4)	2 (5,3)	0	0
Неактивные ВКП, n (%)	23 (31,5)	10 (21,3)	8 (44,4)	5 (71,4)
Рецидив	5 (21,7)	3 (30)	1 (12,5)	1 (20)
Без изменений	18 (78,2)	7 (70)	7 (87,5)	4 (80)

ВКП – внекишечные проявления.

генно-инженерный биологический препарат, который оказался неэффективен. Первичной конечной точкой являлся ответ на лечение со стороны суставов, определяемый как исчезновение объективных признаков артрита (припухлость и (или) ригидность суставов), и разрешение болевого синдрома по результатам оценки на неделе 8 и неделе 24.

Через 8 нед. у 10 (33,3%) пациентов наблюдался ответ на лечение со стороны суставов, из них у 7 (38,9%) пациентов – с периферическими поражениями и у 3 (33,3%) пациентов – с сочетанием аксиального и периферического поражения. Через 24 нед. у 13 (43,3%) пациентов была динамика со стороны суставов: увеличилось количество ответивших пациентов с периферическим артритом до 10 (55,5 %) и у 3 (33,3%) пациентов – с сочетанием аксиального и периферического поражения. В число этих 13 пациентов вошли 9 пациентов с первоначальным ответом на неделе 8 и 5 пациентов (с периферическими поражениями), которые первоначально не ответили на терапию к неделе 8. У одного пациента была зарегистрирована потеря ответа на лечение через 24 нед. после первоначального улучшения через 8 нед.

Два (6,7%) пациента досрочно прекратили лечение к неделе 24 из-за отсутствия эффективности терапии. Было зарегистрировано 3 нежелательных явлениях (НЯ), включая неспецифические нарушения зрения, после однократного введения устекинумаба, которые разрешились после отмены терапии, необъяснимую поверхностную лимфаденопатию, которая разрешилась без прекращения терапии, и необъяснимую потерю веса, которая привела к отмене терапии устекинумабом [20].

D. Lai et al. в 2021 г. провели проспективное исследование для оценки выбора и эффективности биологической терапии у пациентов с ВЗК-ассоциированным СпА, получавших устекинумаб, анти-ФНО, ведолизумаб или тофацитиниб [21] у 1 048 пациентов с ВЗК (444 пациента – с ЯК, 604 пациента – с БК). Двадцать семь пациентов (8 пациентов с ЯК, 19 пациентов с БК) имели симптомы периферического СпА и начали получать биологическую терапию. После индукционной терапии оценивали частоту снижения активности по индексу BASDAI на 20, 50 и 70%. Среди пациентов со СпА у 1,7% наблюдались аксиальные поражения, у 18,1% – периферические поражения. Пациенты с БК, получавшие устекинумаб, достигли значимого снижения оценки по индексу Харви – Брэдшоу (HBI) (оценка по индексу HBI = 10,4 балла в сравнении с 7,5 балла, P = 0,049), изменений оценки по индексу BASDAI не отмечалось (4,7 балла в сравнении с 4,8 балла, P = 0,92). Доля пациентов, достигших ответа BASDAI 20/50/70, была ниже среди пациентов, получавших устекинумаб, чем среди пациентов, получавших анти-ФНО- препараты (36,4% в сравнении с 80,0%, P = 0,044; 18,2% в сравнении с 60,0%, P = 0,049, 9,1% в сравнении с 50,0%, P = 0,038) [21].

Результаты ранее проведенных исследований – ретроспективные анализы медицинских карт оценки клинического течения БК и ВКП у пациентов – показали высокую эффективность устекинумаба [22–24], регистровые исследования подтвердили долгосрочную эффективность (в т. ч. влияние на ВКП) и безопасность устекинумаба у пациентов с БК [25], особенно в случаи рефрактерной БК [26].

ПСОРИАЗ

D. Pugliese et al. в 2019 г. провели анализ данных пациентов с ВЗК, получавших устекинумаб, по поводу псориаза или ПсА как сопутствующих заболеваний из 12 медицинских центров, которые входят в итальянскую группу по изучению ВЗК (IG-IBD) [27]. В общей сложности 70 пациентов с ВЗК (64 – с БК и 6 – с ЯК) получали устекинумаб по поводу активного псориаза или ПсА.

Ремиссию псориаза определяли по изменению оценки по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI): необходимо было уменьшение PASI как минимум на 75% от исходного уровня. Ремиссию ПсА определяли по достижению минимальной активности заболевания.

Клиническая ремиссия наблюдалась у 37 из 45 (82,2%) пациентов с псориазом и у 15 из 25 (60%) пациентов с ПсА. Существенных различий в частоте достижения клинической ремиссии между пациентами с обычным псориазом и формами заболевания, индуцированными анти-ФНО-препаратами, не отмечалось. Через 7,4 мес. (медиана продолжительности наблюдения) 12 пациентов досрочно прекратили терапию устекинумабом из-за отсутствия ответа со стороны поражений кожи и суставов (n = 6), отсутствия ответа со стороны ВЗК (n = 4) и из-за НЯ (n = 2).

У 9 пациентов было зарегистрировано 10 НЯ; двое из этих пациентов досрочно прекратили применение устекинумаба из-за развития кишечной непроходимости и усугубления артралгии [27].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ НА ФОНЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

M. Chaparro et al. в 2023 г. оценили влияние устекинумаба на ВКП у пациентов с ЯК в рамках ретроспективного многоцентрового исследования (ULISES) [28]. В исследование были включены пациенты с ЯК, получившие первую дозу устекинумаба не менее чем за 16 нед. до включения в исследование.

Из 376 включенных в исследование пациентов у 122 (32%) ранее были зарегистрированы ВКП и (или) другие иммуноопосредованные заболевания (ИОЗ), у 80 (21%) присутствовало по крайней мере одно неактивное ВКП и (или) ИОЗ, а у 65 (17%) присутствовали активные ВКП и (или) ИОЗ на момент начала лечения устекинумабом. Среди пациентов с неактивными ВКП и (или) ИОЗ на момент начала лечения у 5 пациентов наблюдалось ухудшение этих состояний: у одного пациента с периферической артропатией, у двух пациентов – с аксиальной спондилоартропатией, у одного пациента – с ревматоидным артритом и у одного пациента – с увеитом. В общей сложности у 15 пациентов после начала применения устекинумаба развились ВКП и (или) ИОЗ, включая периферическую артропатию (n = 6, 1,6%), УЭ (n = 2, 0,5%), ПСХ (n = 1, 0,3%), васкулит (n = 1, 0,3%) и другие состояния (n = 6, 1,6%).

Исходы у пациентов с активными ВКП и (или) ИОЗ представлены в *табл. 3* [28].

● ***Таблица 3.*** Исходы активных внекишечных проявлений и (или) иммуноопосредованных заболеваний после начала применения устекинумаба [28]
● ***Table 3.*** Outcomes of active extraintestinal manifestations and/or immune-mediated diseases after initiation of ustekinumab therapy [28]

ВКП или ИОЗ	n (%)	Исходы, n (%)			
		Ремиссия	Улучшение	Без изменений	Ухудшение
Периферическая артропатия	36 (9)	8 (23)	11 (31)	16 (46)	0
Псориатический артрит	2 (0,5)	0	1 (50)	1 (50)	0
Ревматоидный артрит	4 (1)	0	0	2 (50)	2 (50)
Первичный склерозирующий холангит	3 (0,8)	0	0	2 (67)	1 (33)
Узловатая эритема	5 (1,33)	3 (60)	0	2 (40)	0
Аксиальный спондилоартрит	8 (2)	3 (38)	1 (12)	1 (12)	3 (38)
Псориаз	11 (3)	7 (64)	1 (9)	3 (27)	0
Другое	10 (2,6)	2 (20)	4 (40)	4 (40)	0

ВКП – внекишечное проявление; ИОЗ – иммуноопосредованное заболевание.

Недавний обзор L. Guillo et al. 2021 г., посвященный изучению эффективности устекинумаба для терапии ВКП у пациентов с ВЗК, показал свою высокую эффективность при ревматологических проявлениях, особенно при артралгиях и псориатическом артрите и кожных ВКП, таких как псориаз, гангренозная пиодермия и узловатая эритема [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВКП являются частыми проявлениями ЯК и БК, которые усложняют лечение ВЗК, требуют междисциплинарного подхода при ведении данных больных. Устекинумаб представляет собой полностью моноклональный человеческий иммуноглобулин G1k, связывающийся с общей субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, которые принимают активное участие не только в развитии кишечной симптоматики, но и являются пусковыми в развитии различных ВКП. В заключение можно сказать, что устекинумаб может быть эффективен и может быть рассмотрен как препарат выбора для лечения ВКП у пациентов с ВЗК, особенно в отношении дерматологических и ревматологических проявлений.

Поступила / Received 29.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2024
Принята в печать / Accepted 16.05.2024

Список литературы / References

1. Маев ИВ, Бакулин ИГ, Скалинская МИ, Сказываева ЕВ. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1064–1074. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507.
Maev IV, Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(12):1064–1074. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202507.
2. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10–44. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
Shelygin YA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (In Russ.) https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
3. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, Reshetov IV, Maev IV, Belousova EA et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10–49. (In Russ.) https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
4. Белоусова ЕА, Шелыгин ЮА, Ачкасов СИ, Хатьков ИЕ, Бакулин ИГ, Скалинская МИ и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального регистра. *Колопроктология*. 2023;1(83):65–82. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82.
Belousova EA, Shelygin YuA, Achkasov SI, Khatkov IE, Bakulin IG, Skalinskaya MI et al. Clinical and demographic features and treatment approaches for inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russia. The primery results of the analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (In Russ.) https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82.
5. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AYu, Valuyskikh EYu et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bower disease in Russia: Results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463 (In Russ.) https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
6. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024;18(1):1–37. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad108.
7. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–1132. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042.
8. Ferreira SDC, Oliveira BBMD, Morsoletto AM, Martinelli CADL, Troncon LEDA. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis*. 2018;3(1):4–11. Available at: https://www.alliedacademies.org/articles/extraintestinal-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease-clinical-aspects-and-pathogenesis-9942.html.
9. Adam H, Alqassas M, Saadah OI, Mosli M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(4):298–303. https://doi.org/10.2991/jegh.k.200330.001.

10. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort/ *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794–1800. https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000429.
11. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):541–554. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy191.
12. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2020;18(3):249-264. https://doi.org/10.5217/ir.2019.00128.
13. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8 – entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18(7):1069–1076. https://doi.org/10.1038/nm.2817.
14. Walldorf J, Twarz M, Schober C, Michl P, Hammer T. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(12):1502–1506. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001248.
15. Narula N, Aruljothy A, Wong ECL, Homenauth R, Alshahrani AA, Marshall JK, Reinisch W. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNITI studies. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(5):581–589. https://doi.org/10.1002/ueg2.12094.
16. Aboubakr A, Battat R, Galati JS, Ahmed W, Scherl EJ, Longman RS, Lukin DJ. Su460 Effectiveness of ustekinumab for management of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160(6):701. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(21)02382-9.
17. de Risi-Pugliese T, Seksik P, Bouaziz JD, Chasset F, Moguelet P, Gornet J-M et al. Ustekinumab treatment for neutrophilic dermatoses associated with Crohn's disease: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;80(3):781–784. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.065.
18. Tursi A, Mocci G, Maconi G. Effect of ustekinumab on extraintestinal diseases in refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(8):1399–1400. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab028.
19. Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, Noman M, Van Kemseke C, Macken E et al. Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease who failed biologic therapies: a national cohort study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(11):1401–1409. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz080.
20. Macaluso FS, Fries W, Viola A, Costantino G, Muscianisi M, Cappello M et al. Effectiveness of ustekinumab on Crohn's disease associated spondyloarthropathy: real-world data from the Sicilian network for inflammatory bowel diseases (SN-IBD). Expert *Opin Biol Th*. 2020;20(11):1381–1384. https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1830057.
21. Lai D, Funez-dePagnier G, Duenas-Bianchi L, Battat R, Ahmed W, Schwartzman M et al. 615 IBD-associated spondyloarthritis defines a more severe phenotype refractory to ustekinumab. *Gastroenterology*. 2021;160(6):122–123. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(21)01047-7.
22. Singh A, Khan F, Lopez R, Shen Bo. Ustekinumab for moderate to severe Crohn's disease and its extraintestinal manifestations. *Amer J Gastroenterol*. 2017;112(1):1482. https://doi.org/10.14309/00000434-201710001-02733.
23. Vizuete J, Randall C, Martinez N. Can ustekinumab relieve the symptoms of IBD-associated arthropathy? *Amer J Gastroenterol*. 2019;(1):482–483. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000592876.05700.5e.
24. Galan C, Truyens M, Peeters H, Gismero FM, Elorza A, Torres P et al. Safety of vedolizumab and ustekinumab in elderly IBD patients: a real-life multicentric cohort study. *United European Gastroenterology J*. 2021;9(1):554–555.
25. Straatmijer T, Biemans VBC, Hoentjen F, de Boer NKH, Bodelier AGL, Dijkstra G et al. Ustekinumab for Crohn's disease: two-year results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1920–1930. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab081.
26. Bennett A, Carlini LE, Duley C, Garrett A, Annis K, Wagnon J et al. A single center experience with long-term ustekinumab use and reinduction in patients with refractory Crohn disease. *Crohn's Colitis 360*. 2020;2(1):otaa013. https://doi.org/10.1093/crocol/otaa013.
27. Pugliese D, Daperno M, Fiorino G, Savarino E, Mosso E, Biancone L et al. Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: An IG-IBD study. *Digest Liver Dis*. 2019;51(7):972–977. https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.03.007.
28. Chaparro M, Hermida S, Acosta D, Fernández-Clotet A, Barreiro-de Acosta M, Martínez AH et al. Impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations and immunomediated diseases in a cohort of patients with ulcerative colitis in real life: the Ulises study. *J Crohns Colitis*. 2018;(1):208–210.
29. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236–1243. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa260.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.И. Абдулганиева**
Концепция и дизайн исследования – **Д.И. Абдулганиева**
Написание текста – **Д.Д. Мухаметова**
Сбор и обработка материала – **Д.Д. Мухаметова**
Обзор литературы – **Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова**
Анализ материала – **Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова**
Редактирование – **Д.И. Абдулганиева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Абдулганиева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Diana I. Abdulganieva**
Study concept and design – **Diana I. Abdulganieva**
Text development – **Dilyara D. Mukhametova**
Collection and processing of material – **Dilyara D. Mukhametova**
Literature review – **Diana I. Abdulganieva, Dilyara D. Mukhametova**
Material analysis – **Diana I. Abdulganieva, Dilyara D. Mukhametova**
Editing – **Diana I. Abdulganieva**
Approval of the final version of the article – **Diana I. Abdulganieva**

Информация об авторах:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; diana.abdulganieva@kazangmu.ru
Мухаметова Диляра Дамировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; muhdilyara@gmail.com

Information about the authors:

Diana I. Abdulganieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; diana.abdulganieva@kazangmu.ru
Dilyara D. Mukhametova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerova St., Kazan, 420012, Russia; muhdilyara@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-181

Обзорная статья / Review article

Хронический запор: современные возможности патогенетической терапии

М.Д. Ардатская[1]✉, ma@uni-med.ru, **Л.И. Буторова**[2], **А.А. Анучкин**[2], **И.Н. Гайворонский**[2], **А.И. Павлов**[3,4], **О.Ю. Паценко**[3]

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

[2] Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107392, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7

[3] Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1

[4] Медицинский институт «РОСБИОТЕХ»; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

Резюме

Симптомы запора – нарушения двигательной, секреторной и/или эвакуаторной функции толстой кишки – регистрируются не менее чем у 20% населения экономически развитых стран эпизодически или на протяжении длительного периода. У пациентов с хроническим запором значительно ухудшается качество жизни. Моторная функция толстой кишки в значительной степени определяет частоту, время дефекации и консистенцию стула. Первоочередным подходом в алгоритмах терапии хронического запора (ХЗ) является модификация образа жизни, диеты, обогащенной пищевыми волокнами. При недостаточной эффективности диетических мер пациентам назначаются слабительные средства. Согласно современным рекомендациям терапевтические подходы в лечении ХЗ должны включать последовательное назначение слабительных препаратов, увеличивающих объем содержимого и стимулирующих моторную функцию толстой кишки. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХЗ у взрослых пациентов в качестве препаратов второй линии целесообразно применение слабительных стимулирующего действия. Контактные слабительные средства, усиливающие перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо. Среди препаратов этой группы наиболее изучены производные дифенилметана (Бисакодил®) и пикосульфата натрия (Регулакс® Пикосульфат). Эти вещества гидролизуются в кишечнике с образованием бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана, который при контакте с рецепторами слизистой оболочки ободочной кишки стимулирует пропульсивную активность, а также повышает кишечную секрецию. Регулакс® Пикосульфат характеризуется эффективностью и безопасностью применения при острых и хронических запорах различной этиологии.

Ключевые слова: моторно-эвакуаторная функция, стимулирующие слабительные, пикосульфат натрия, модификация образа жизни, диета

Для цитирования: Ардатская МД, Буторова ЛИ, Анучкин АА, Гайворонский ИН, Павлов АИ, Паценко ОЮ. Хронический запор: современные возможности патогенетической терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(8):145–153. https://doi.org/10.21518/ms2024-181.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic constipation: current options of pathogenetic therapy

Maria D. Ardatskaya[1]✉, ma@uni-med.ru, **Ludmila I. Butorova**[2], **Aleksander A. Anuchkin**[2], **Ivan N. Gaivoronsky**[2], **Alexandr I. Pavlov**[3,4], **Oksana Yu. Patsenko**[3]

[1] Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

[2] Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia

[3] National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

[4] Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

Abstract

Symptoms of constipation such as derangements of the motor, secretory and/or evacuation functions of the colon are recorded occasionally or for a long period in at least 20% of the population in economically developed countries. QoL is significantly impaired in patients with chronic constipation. The frequency, time of bowel movement and stool consistency is, in large part, determined by the motor function of the colon. The primary approach to the treatment algorithm for chronic constipation (CC) is modification of a lifestyle and a diet rich in dietary fiber. If dietary measures provide poor efficacy, laxatives are prescribed to the patients. According to the current guidelines, therapeutic approaches to the treatment of CC should include the sequential administration of laxatives that increase the volume of contents and stimulate the motor function of the colon. According to the Russian Gastroenterological Association guidelines for the diagnosis and treatment of chronic diseases in adult patients, it is reasonable to use stimulant laxatives as second-line drugs. Contact laxatives, which increase intestinal peristalsis due to

© Ардатская МД, Буторова ЛИ, Анучкин АА, Гайворонский ИН, Павлов АИ, Паценко ОЮ, 2024

stimulation of nerve endings in the intestinal mucosa, have been shown to be more effective in treating chronic constipation than placebo. Among the drugs in this group, Bisacodyl®, a diphenylmethane derivative, and Regulax® Picosulfate, a sodium picosulfate derivative, are the most studied ones. These substances are hydrolyzed into bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane in the intestine, which, on contact with the receptors in colonic mucosa, stimulates propulsive activity and increases intestinal secretions. Regulax® Picosulfate is effective and safe in patients with acute and chronic constipation of various origin.

Keywords: motor-evacuation function, stimulant laxatives, sodium picosulfate, lifestyle modification, diet

For citation: Ardatskaya MD, Butorova LI, Anuchkin AA, Gaivoronsky IN, Pavlov AI, Patsenko OYu. Chronic constipation: current options of pathogenetic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):145–153. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-181.

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

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость регулярного опорожнения кишечника для поддержания здоровья и долголетия является одной из самых старых и незыблемых аксиом медицины.

Древние египтяне, владевшие мастерством сохранения трупов, при бальзамировании наблюдали естественный процесс бактериального гниения внутри кишечника, но это их побудило писать в медицинских папирусах, что застой фекалий в кишке «ведет к разложению, а разложение – к смерти» и для сохранения жизни обязательно необходимы «клистиры и слабительные». Очищение не только тела, но и души с древних времен отождествлялось с опорожнением кишечника. Геродот отмечал, что египтяне в течение трех последовательных дней ежемесячно очищают себя, сохраняя здоровье посредством рвотных средств и слабительных, будучи уверенными, что все болезни связаны с застоем в кишечнике [1]. Хотя более чем 700 положений древнеегипетской фармакопеи оказались бесполезными с точки зрения современной науки, она тем не менее содержит много эффективных средств, способных вызвать диарею.

Гиппократ дал определение запору как недостаточному опорожнению кишечника – «затрудняется выход того, что естественно выходит» и подчеркивал необходимость «очищения» организма перед началом всякого лечения: «Если тело не очищено, то чем более будешь его питать, тем более будешь ему вредить», «…если же, пропустив начало, ты схватишься за дело в конце болезни, когда тело уже будет истощено, то в случае необходимости прописать какое-нибудь сильнодействующее слабительное средство у тебя будет больше опасности погрешить, чем достигнуть успеха» [2].

Мудрый врачеватель и ученый древнего Востока Абу Али ибн Сина также полагал, что главной целью назначения всех целительных отваров является устранение застоя в кишечнике: «Характер всех отваров одинаков, промыть кишки они должны от шлаков. Пить назначает врач обыкновенно отвар дымянки, повилики, сенны…» Авиценна в труде «Канон врачебной науки» посвятил проблеме хронического запора (ХЗ) отдельную главу – «О явлениях, обусловленных задержанием и опорожнением». В ней довольно точно изложены основные моменты современного понимания этиологии и патогенеза ХЗ: «бывает либо от слабости изгоняющей силы, либо от мощности удерживающей силы», «от слабости переваривающей силы, вследствие чего вещество долго остается во вместилище», «вследствие узости проходов и закупорки их либо из-за плотности или вязкости вещества», «вследствие утраты ощущения необходимости изгнать, ибо опорожнению способствует также и сила воли» [3].

Если излагать вышеприведенные выражения современным медицинским языком, то можно получить полное представление о патогенезе запоров. Задержка продвижения содержимого толстой кишки из-за органических или функциональных сужений просвета, дискинетические расстройства моторики ободочной кишки, повышение плотности каловых масс и уменьшение их объема, нарушения координации мышечного аппарата, обеспечивающего дефекацию, – все эти звенья патогенеза запоров, изложенные Авиценной, и в наше время представляются наиболее важными [4].

Изучение этиологии, патогенеза, разработка методов рационального лечения запоров всегда были в центре внимания медиков. Однако утверждение доктора (Strahl, 1851 г.) «Запор широко распространенное состояние с грустными последствиями и при всех обстоятельствах всегда обременительное», высказанное еще в XIX в., не только не утратило своей актуальности в наши дни, но мы все чаще в XXI в. объединяем понятия «цивилизация», «урбанизация» и «констипация». ХЗ остается сложной клинической проблемой, оказывает значительное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов. Нередко забота таких больных о регулярном опорожнении кишечника, изучение свойств и количества испражнений составляет для них величайшее событие дня, и зачастую продуктивность больного, его настроение и спокойствие (да и не только его самого, но и окружающих) всецело зависят от характера стула. В ряде работ доказано, что ХЗ приводит к развитию подавленного состояния, тревоги и депрессии, вызывая бессонницу и затрудняя концентрацию внимания, тем самым влияя на повседневную активность и качество жизни, особенно у пожилых людей [5]. Качество жизни пациентов, страдающих ХЗ, сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [6].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Симптомы запора, такие как уменьшение числа дефекаций в единицу времени (менее 3 раз в неделю), изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в избыточном натуживании, ощущение неполного опорожнения прямой кишки, вздутие живота, встречаются у 12–19% взрослого населения в экономически развитых странах [7]. У лиц старше 60 лет запор встречается в 36% случаев [8], при этом если в среднем возрасте

ими чаще страдают женщины, то в пожилом возрасте различия между полами исчезают [9]. Но важно понимать, что приводимые в литературе данные о распространенности ХЗ занижены. По меньшей мере 2/3 пациентов не обращаются за медицинской помощью и самостоятельно прибегают к приему слабительных препаратов из группы безрецептурных лекарственных средств.

ХЗ ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Крупное популяционное когортное исследование с участием более 83 тыс. пациентов после поправок на коморбидность и лекарственную терапию продемонстрировало ассоциации ХЗ с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ОР 2,04), инфарктом миокарда (ОР 1,24), ишемическим (ОР 1,50) и геморрагическим инсультами (ОР 1,46), а также заболеваниями периферических артерий (ОР 1,34), фибрилляцией/трепетанием предсердий (ОР 1,27) и сердечной недостаточностью (ОР 1,52) [10].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В целом причины возникновения запора крайне многообразны – это могут быть различные аномалии развития и заболевания кишечника или других внутренних органов; метаболические, эндокринные, психические расстройства; болезни центральной и периферической нервной системы; беременность, заболевания соединительной ткани; ряд поведенческих и алиментарных факторов; прием некоторых лекарственных препаратов; хронические интоксикации и т. д.

Конечной точкой приложения воздействия большинства этиологических факторов в патогенетическом каскаде ХЗ является нарушение моторной активности толстой кишки. Моторная функция толстой кишки в значительной степени определяет частоту, время дефекации и консистенцию стула (*рис. 1*).

Гладкомышечные клетки кишечника могут одновременно генерировать 3 типа сокращений: ритмические фазовые, тонические и пропульсивные, благодаря сложному взаимодействию которых осуществляется поэтапное продвижение просветного содержимого, абсорбция воды и нутриентов. Ритмические сокращения обеспечивают «маятникообразное» движение с медленным продвижением содержимого и абсорбцией воды. Тоническое напряжение предотвращает рефлюкс просветного содержимого, а также усиливает перемешивающее действие слабых ритмических сокращений [11]. Пропульсивные сокращения подразделяют на ретроградные и гигантские мигрирующие пропульсивные сокращения, обеспечивающие быстрое и полное продвижение внутриполостного содержимого в дистальном направлении. Принято считать, что в дистальной части тонкой и в толстой кишке гигантские мигрирующие пропульсивные сокращения генерируются спонтанно – под контролем местных рефлексов и вагусных влияний, например, в ответ на растяжение стенки [12]. Гигантские пропульсивные волны распространяются со скоростью 1 см/с. Чаще всего, появившись в проксимальной части ободочной кишки, они достигают ее середины, и только 5% сокращений проходят до области внутреннего анального сфинктера. Достигая зоны сфинктера, такая волна вызывает его расслабление по механизму «нисходящего ингибирования»; проникновение содержимого в высокочувствительный анальный канал и возникновение позыва на дефекацию. Сила, продолжительность и скорость распространения пропульсивных волн позволяют легко преодолевать сопротивление ритмических сокращений. В 1970–1980-е гг. проведены экспериментальные работы, в которых показана важная роль блуждающего нерва и вазовагальных рефлексов в развитии «гастроилеального и гастроколонического ответа» на прием пищи [13].

Таким образом, для нормальной моторной активности толстой кишки необходимо: 1) наличие в кишечнике содержимого, которое по количеству и качеству является физиологическим раздражителем; 2) отсутствие препятствий для перистальтики; 3) наличие ненарушенного мышечного аппарата; 4) сохранность внешней и внутренней иннервации; 5) нормальная эндокринная и паракринная регуляция; 6) сохранность условного рефлекса на дефекацию; 7) отсутствие нарушений в функционировании мышц тазового дна.

Причиной нарушений моторно-эвакуаторной функции толстой кишки при ХЗ могут быть не только структурные, механические и метаболические, но и кортико-висцеральные влияния на толстую кишку и ее аноректальную область. Неврологическая дисфункция и отклонения в кортико-висцеральных и висцеро-кортикальных связях между мозгом и кишкой оказывают глубокое взаимное влияние. Примером могут служить исследования, выполненные на здоровых людях, способных задерживать дефекацию на несколько дней [14], изменения моторной функции толстой кишки под влиянием сна, бодрствования, пищи и «стрессовых интервью» [15].

Произвольный компонент акта дефекации целиком осуществляется при участии коры больших полушарий мозга, центров продолговатого мозга и гипоталамуса. Систематические задержки эвакуации (в ситуациях спешки, стыдливости, изменении обычных условий жизни и труда, при устойчивых защитных формах поведения) приводят к снижению чувствительности рецепторов прямой кишки,

Рисунок 1. Нарушение моторной функции толстой кишки при хроническом запоре

Figure 1. Impaired colonic motor function in chronic constipation

подавлению нормального рефлекса на дефекацию, а затем и к полной его утрате. Поэтому отнюдь не карикатурно звучит выражение, что «прямая кишка определяет душевное состояние человека».

ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЗАПОР

В настоящее время в современной отечественной и зарубежной литературе принято подразделять ХЗ на первичный и вторичный. Первичный запор встречается гораздо чаще, чем вторичный [16].

К первичному ХЗ относятся запоры, обусловленные алиментарными (низкое потребление воды и клетчатки) и поведенческими факторами (низкая физическая активность), а также первичными нарушениями моторики толстой кишки (дискоординация пропульсивных и сегментарных сокращений), дискинетические расстройства моторной функции прямой кишки и аноректальной области.

Первичный ХЗ по патофизиологической доминанте подразделяют на три основные группы [17]:

1) хронический идиопатический запор: запор с нормальным транзитом (функциональный запор и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров);

2) нарушения ректальной эвакуации: диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле;

3) запор с замедленным транзитом: мегаколон, связанный с болезнью Гиршпрунга, болезнью Шагаса, хронический идиопатический мегаколон и мегаколон, ассоциированный с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2.

В клинической практике большинство случаев первичного ХЗ представлено функциональным запором (ФЗ) и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-З). ФЗ подтверждается наличием двух и более критериев из представленных в *табл. 1*, 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 [18].

Основным критерием дифференциальной диагностики ФЗ и СРК-З является обязательное наличие болевого абдоминального синдрома, связанного с нарушением опорожнения при СРК-З [18]. Следует отметить, что абдоминальные боли могут встречаться и у больных с ФЗ, но они не должны быть преобладающим симптомом (*табл. 2*).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Лечение больных с запорами представляет собой непростую задачу, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Согласно современным рекомендациям, терапевтические подходы в лечении ХЗ должны характеризоваться стадийной последовательностью с учетом особенностей нарушений моторной функции кишечника (*рис. 2*).

Общепризнанным является тот факт, что первоочередным подходом в алгоритмах терапии ХЗ является модификация образа жизни, диеты и увеличение потребления

Таблица 1. Диагностические критерии функционального запора (Римские критерии IV, 2016 г.)
Table 1. Diagnostic criteria for functional constipation (Rome IV criteria 2016)

Пункт	Диагностические критерии ФЗ
1	• Натуживание в течение ¼ (25%) дефекации • Шероховатый или твердый стул (1–2-й тип по Бристольской шкале) более чем ¼ (25%) дефекации • Ощущение неполной эвакуации более чем ¼ (25%) дефекации • Ощущение аноректальной обструкции/блокады более чем ¼ (25%) дефекации • Мануальные манипуляции для облегчения более чем ¼ (25%) дефекации (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дня) • Менее 3 спонтанных опорожнений кишечника в неделю
2	Жидкий стул редко наблюдается без использования слабительных средств
3	Недостаточность критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника

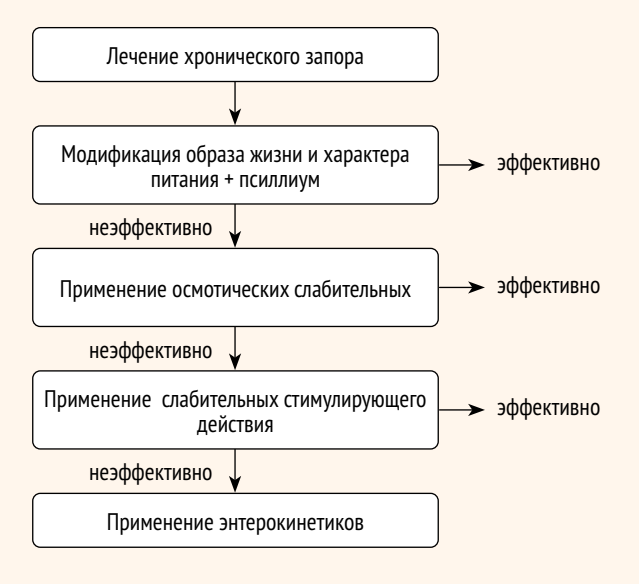
Таблица 2. Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров (Римские критерии IV, 2016 г.)
Table 2. Diagnostic criteria for constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) (Rome IV criteria, 2016)

Общий критерий СРК/критерий подтипа СРК-з	Диагностические критерии СРК-З
Общий критерий СРК	Рецидивирующая абдоминальная боль, по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес., связанная с двумя или более факторами: • с дефекацией; • с изменением частоты стула; • с изменением формы (внешнего вида) стула
Критерий подтипа СРК-З	Более ¼ (25%) испражнения 1-го типа (отдельные твердые комки как орехи) или 2-го типа (в форме колбаски, но с ребристой поверхностью) по Бристольской шкале формы стула и менее ¼ (25%) испражнения с формой стула по Бристольской шкале типа 6 или 7

жидкости до 2 л/сут. Однако достоверных контролируемых исследований, демонстрирующих, что такие рекомендации действительно эффективны, у больных ХЗ не существует. Не удалось научно доказать, что запоры можно лечить увеличением потребления жидкости, если не имеется признаков обезвоживания.

В национальных и зарубежных клинических рекомендациях отражено, что всем пациентам с ХЗ необходима диета, обогащенная клетчаткой. Эффективность такого подхода в популяции пациентов с ХЗ, СРК-З продемонстрирована в ряде фундаментальных исследований и систематических обзорах [19]. Основным источником волокон является растительная пища: злаковые, бобовые, овощи и фрукты. Но в одном яблоке всего 4 г волокон, тогда как рекомендуется увеличение их содержания до 25–30 г в день. В концентрированном виде это пшеничные отруби. Люди с ХЗ и реальным дефицитом растительных волокон в рационе должны потреблять их – это может

● ***Рисунок 2.*** Терапевтический алгоритм при хроническом запоре
● ***Figure 2.*** Treatment algorithm for chronic constipation



улучшить состояние. Тем не менее повышенное газообразование при такой преимущественно вегетарианской диете ограничивает ее применение и переносимость. В этом случае рациональным подходом является назначение препаратов на основе пищевых волокон – псиллиума [20]. При ХЗ целесообразно назначение 3–6 саше псиллиума (10–20 г псиллиума) в день, разделенных на 2–3 приема. Для проявления гастроколонического рефлекса большое значение имеет калорийный завтрак, содержащий достаточное количество жиров и углеводов. Стимулирующее влияние на перистальтику оказывают кофеинсодержащие напитки. Подбор диеты пациенту с ХЗ должен быть индивидуальным. Что полезно одному, то вредно или по меньшей мере не помогает другому. Есть лица, которые страдают запорами только зимой, но есть больные, у которых употребление сырых овощей в каких угодно количествах не оказывает действия.

Использование одного диетического лечения может оказаться безрезультатным при запоре вследствие подавления позывов на дефекацию. В подобных случаях лечение должно быть направлено на «обучение пациента туалету», т. е. на восстановление рефлекса на дефекацию по специальным методикам.

Хотя назначение слабительных средств традиционно рекомендуется рассматривать как вынужденную меру, есть категории больных, и притом довольно многочисленные, которые не могут достичь регулярного опорожнения кишечника без приема послабляющих средств. Такие больные нуждаются в коррекции моторной функции толстой кишки подобно тому, как близорукие в очках. Проводя лечение больного с запорами, следует всегда учитывать индивидуальные психологические проблемы пациента. Негуманно и бесполезно обвинять больного с навязчивым состоянием в патологическом внимании к дефекации и отказывать ему в лечении слабительными средствами, подразумевая, что психотерапия, возможно, со временем сформирует у него правильное отношение к опорожнению кишечника. По меньшей мере цинично пугать пожилых, особенно малоподвижных пациентов, возможными побочными эффектами от применения слабительных. Как показывает опыт, у множества больных источником забот и так является не только запор сам по себе, но и боязнь серьезного вреда от продолжительного употребления слабительных лекарств.

Слабительные препараты (Laxatives) – это группа лекарственных средств, ускоряющих опорожнение кишечника. Слабительные действуют различными путями: 1) раздражая нервно-мышечный аппарат кишечника, в результате чего происходит возбуждение и ускорение перистальтики, 2) уменьшая всасывание воды в кишечнике, 3) увеличивая секрецию в кишечнике, 4) размягчая или разжижая каловые массы, 4) смазывая слизистую оболочку кишечника.

По основной направленности действия слабительные средства разделяются на несколько групп (*табл. 3*).

Пациентам с запором, у которых диетические мероприятия и назначение псиллиума [16, 21] оказываются неэффективными и сохраняются симптомы запора, с целью нормализации стула в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение на 4–6 нед. одного из следующих препаратов: макрогола (полиэтиленгликоль, ПЭГ), лактулозы или лактитола, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема [7, 22].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с ХЗ [7], в качестве препаратов второй линии целесообразно применение стимулирующих слабительных. Название группы стимулирующих слабительных обусловлено тем, что их послабляющий эффект достигается путем раздражения рецепторного аппарата слизистой оболочки толстой кишки.

К этой группе относятся лекарственные средства, в состав которых входят антрахиноновые гликозиды – антраноиды (препараты сенны, крушины, алоэ, ревеня), дифенолы (Бисакодил), пикосульфат натрия (Регулакс® Пикосульфат), фенолфталеин, касторовое масло.

Негативное отношение к этой группе препаратов в большей степени связано с лекарственными средствами, содержащими антрахиноновые гликозиды (*рис. 3*) [23]. Бесконтрольное применение антраноидов может сопровождаться развитием болей в животе, аллергическими реакциями, изменением окраски мочи, снижением послабляющего эффекта при длительном применении, нарушением солевого баланса, особенно у пожилых пациентов. В качестве побочного эффекта описано черное окрашивание слизистой оболочки толстой кишки. Этот феномен, описанный многими авторами как *Pseudomelanosis coli*, считается безвредным, т. к. окрашивание исчезает после отмены сенны.

Касторовое масло при приеме внутрь под влиянием липазы поджелудочной железы расщепляется на глицерин и рицинолевую кислоту, которая обладает раздражающим действием. Рицинолевая кислота действует на протяжении всего кишечника, вызывает увеличение объема кишечного содержимого вследствие ингибирования всасывания воды и увеличения секреции хлора в просвет кишки. Фенолфталеин также начинает всасываться

Таблица 3. Основные группы слабительных средств
Table 3. Main groups of laxatives

Основной механизм действия	Основные эффекты в ободочной кишке	Примеры лекарственных препаратов
Увеличение массы содержимого кишечника	Препараты абсорбируют воду и увеличиваются в объеме, обеспечивая возрастание объема содержимого кишечника и содержание влаги в каловых массах	Псиллиум
Увеличение осмотического давления в кишечнике	• Расщепление невсасывающихся дисахаридов бактериальной флоры толстой кишки короткоцепочечными жирными кислотами дает осмотический эффект. • Macrogols с молекулярным весом между 3000–4000 образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишки. • Солевые слабительные повышают осмотическое давление в тонкой кишке и вызывают поступление дополнительных объемов воды в просвет кишки (не применяются для лечения ХЗ)	Лактулоза Лактитол Макрогол
Усиление перистальтики	Точный механизм действия неизвестен. Предполагают, что усиление перистальтики происходит за счет непосредственного стимулирующего влияния на интрамуральные нервные сплетения кишечника. Препараты ингибируют натрий-калиевую АТФазу эпителиоцитов, нарушая всасывание воды, и стимулируют секрецию ионов хлора в просвет кишки	Бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В
Размягчение или разжижение каловых масс	Препараты действуют как детергенты, уменьшая натяжение поверхностной пленки, они способствуют проникновению дополнительных количеств жидкости в фекальные массы, что увеличивает их объем и мягкость	Docusate (докузат)
Смазывание слизистой оболочки кишечника	Повышение содержания воды в каловых массах за счет образования на их поверхности и стенках кишки водонепроницаемой пленки	Mineral Oil (минеральные масла)

Рисунок 3. Классификация слабительных препаратов, содержащих антраноиды [23]
Figure 3. Classification of anthranoid-containing laxatives [23]

По выраженности слабительного эффекта:
- алоэ > листья сенны > плоды сенны > кора крушины > корень ревеня

По выраженности нежелательных побочных эффектов в виде схваткообразной боли в животе («гнев живота»):
- алоэ > листья сенны > плоды сенны > кора крушины > корень ревеня > чистые гликозиды сенны или очищенный экстракт сенны

По наличию строгих противопоказаний к назначению:
- алоэ – при беременности, во время менструаций, при воспалительных процессах в нижних отделах брюшной полости (причина: интенсивное кровенаполнение сосудов и тазовых органов)

По химическому строению:
- препараты антрона, например, алоэ > листья сенны или плоды сенны
- препараты антрахинона, например, кора крушины > корень ревеня
- чистые гликозиды антранов или антрахинонов

в тонкой кишке. Из-за непредсказуемой чрезмерной стимуляции интрамуральных нервных сплетений и нарушения всасывания воды в тонкой кишке касторовое масло назначают однократно и по особым показаниям.

Отрицательное влияние на репутацию слабительных стимулирующего действия оказало мнение о возможности провоцирования рака толстой кишки при их длительном применении, в первую очередь содержащих антрахиноновые гликозиды. Это предположение оказалось беспочвенным. Данные метаанализов показали, что длительное применение сеннозидов, дифенолов и пикосульфата натрия не связано с риском колоректального рака или других опухолей органов пищеварения; они не вызывают структурных или функциональных нарушений нервных окончаний или гладкой мускулатуры толстой кишки и не имеют генотоксических свойств [24, 25].

Среди слабительных средств, стимулирующих функции кишечника, наиболее часто применяются производные дифенилметана (Бисакодил) и пикосульфат натрия (Регулакс® Пикосульфат). Эти лекарственные средства продемонстрировали значительное превосходство над плацебо в увеличении частоты стула, улучшении консистенции стула, снижении психологического и физического дискомфорта в рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Натрия пикосульфат (сульфатный эфир бисакодила) после расщепления его бактериями толстой кишки превращается в активный метаболит бис-(р-гидроксифенил)-пиридил-2-метан (БГПМ). В результате воздействия БГПМ на кальциевые каналы гладкомышечных клеток усиливается миоэлектрическая и моторная активность толстой кишки, секреция воды и электролитов в просвет толстого кишечника; таким образом, транзит по толстой кишке ускоряется и количество жидкости в стуле увеличивается [26, 27]. В качестве более «тонких» эффектов БГПМ продемонстрирована его способность стимулировать NO-синтазу, секрецию слизи и увеличивать проницаемость слизистой оболочки [28, 29]. Слабительный эффект не зависит от уровня БГМП в плазме, т. к. он проявляет именно местную активность.

Натрия пикосульфат, являясь слабительным средством, действующим на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс эвакуации содержимого из нижних отделов ЖКТ. Поэтому натрия пикосульфат не оказывает влияния на переваривание или всасывание белков, жиров, углеводов и витаминов в тонкой кишке.

Абсорбция пикосульфата незначительная, препарат практически полностью метаболизируется в стенке кишечника и печени до неактивного глюкуронида. Активный метаболит и его глюкурониды не выделяются с грудным

молоком. Это было доказано при анализе сыворотки, мочи и грудного молока с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии у участниц специального исследования [30]. Таким образом, препарат может быть использован для коррекции опорожнения кишечника в период грудного вскармливания. При беременности нежелательных эффектов на фоне пикосульфата натрия описано не было. Однако из-за отсутствия специальных исследований применение этого слабительного при беременности рекомендовано только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Регулакс® Пикосульфат не подвергается изменениям до толстой кишки – места его трансформации бактериями, что сделало возможным создание его жидкой лекарственной формы. Одним из достоинств капель натрия пикосульфата является возможность точного и легкого дозирования препарата. Послабляющий эффект наступает спустя 6–12 ч после перорального приема, поэтому с точки зрения временной физиологии дефекации и комфорта для больного препарат следует применять на ночь.

Рекомендуется следующий режим дозирования:

- Взрослые и дети старше 10 лет – 14–27 кап/сут (что соответствует 5–10 мг натрия пикосульфата).
- Дети 4–10 лет – 7–14 кап/сут (что соответствует 2,5–5 мг натрия пикосульфата).
- Дети младше 4 лет – 1 капля на 2 кг массы тела в сутки.

Часто врачи опасаются назначать стимулирующие слабительные из-за распространенного мнения о негативных особенностях этих препаратов – «привыкания» к стимулирующим слабительным, с одной стороны, и их плохой переносимости – с другой. Данные метаанализов [30, 31] показали эффективность применения «классических» стимулирующих слабительных (бисакодила и пикосульфата натрия) в лечении хронического запора и их превосходство над плацебо. «Привыкания» к этим препаратам не наступает, необходимости в неадекватном повышении дозы и их бесконтрольном приеме не возникает; наоборот, продолжение лечения без ущерба для комфортной дефекации может происходить со снижением дозы этих стимулирующих слабительных в процессе лечения у ≈50% пациентов. Гипокалиемия, развития которой часто опасаются при применении стимулирующих слабительных, ни в одном случае не была зарегистрирована. Принципиально важным наблюдением служит такой факт: по мнению врачей-исследователей, частота нежелательных явлений (НЯ): диарея, боль в животе, головная боль, связанных с приемом слабительного средства стимулирующего действия, существенно снижалась после первой недели лечения. Так, при приеме Бисакодила процент пациентов с НЯ с 56,9% в первую неделю упал до 6,5, 5,4 и 4,7% соответственно во вторую, третью и четвертую недели [32].

Натрия пикосульфат применяется для лечения ХЗ с 60-х гг. XX в. Его многолетняя история и безрецептурный отпуск из аптек создали Регулаксу репутацию широко известного лекарственного средства. Сейчас благодаря рандомизированным контролируемым исследованиям пикосульфат натрия получил весомые доказательства эффективности и безопасности, что позволяет ему занять свое место среди препаратов с доказанной эффективностью (позволяет воздействовать на моторику и нормализовать ее активность независимо от этиологии запоров [33]), что, безусловно, повысит рейтинг Регулакса Пикосульфата в рекомендациях по ведению пациентов с ХЗ.

Показания для применения слабительного Регулакс® Пикосульфат:

- запоры, обусловленные атонией и гипотонией толстой кишки (в т. ч. в пожилом возрасте, у лежачих больных, после операций, после родов и в период лактации);
- запоры, вызванные приемом лекарственных средств;
- для регулирования стула при геморрое, проктите, анальных трещинах (для размягчения консистенции кала);
- заболевания желчного пузыря, СРК-З, ФЗ.
- запор, обусловленный нарушениями диеты, стрессом.
- запор путешественника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ведении пациента, страдающего запором, помимо знаний о регуляции кишечной секреции и моторики, распознавания и возможного устранения его первичной причины, большое значение имеет продуманный подход к организации питания и следование разработанному алгоритму медикаментозного лечения. В схемах лечения могут применяться как объемные и осмотические слабительные, безопасные при длительном приеме, так и стимулирующие препараты, позволяющие добиться контролируемой дефекации с безболезненным выделением мягких (кашицеобразных) фекалий. Прием Регулакса Пикосульфата позволяет воздействовать на моторику и нормализовать ее активность независимо от этиологии запоров. Преимуществом препарата является прежде всего управляемость эффектом и безопасность применения. Капли пикосульфата натрия (Регулакс® Пикосульфат) можно принимать в чистом виде или вместе с жидкостью. Детям можно добавлять в пищу.

Поступила / Received 05.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2024
Принята в печать / Accepted 02.04.2024

Список литературы / References

1. Василенко ВВ. Дисбактериоз – синдром раздраженного кишечника: эссе – анализ проблем. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Лекции и обзоры*. 2000;(6):10–13. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9571?ysclid=lv4zw6jz68774107670. Vasilenko VV. Dysbiosis – irritable bowel syndrome: problem analysis essay. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Lectures & Reviews*. 2000;(6):10–13. (In Russ.) Available at: https://www.gastroscan.ru/literature/authors/9571?ysclid=lv4zw6jz68774107670.
2. Карпов ВП (ред.). *Гиппократ. Сочинения*. М.: МЕДГИЗ; 1944.
3. Ибн Сина АА (Авиценна). *Канон врачебной науки*. Минск: Попурри; 2000. 448 с.
4. Парфенов АИ, Индейкина ЛХ, Беляева АА, Павлов МВ, Орлова НВ, Атрощенко АО и др. *Хронический запор. Методические рекомендации*. М.: Прима Принт; 2016. 52 с. Режим доступа: https://www.gastroscan.ru/literature/pdf/parfenov-ai-gr.zap.pdf.
5. Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(11):1083–1089. https://doi.org/10.3109/00365529709002985.

6. Yost KJ, Haan MN, Levine RA, Gold EB. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res*. 2005;14:1251–1261. https://doi.org/10.1007/s11136-004-6673-8.
7. Алешин ДВ, Ачкасов СИ, Баранская ЕК, Ивашкин ВТ, Куликова НД, Лапина ТЛ и др. *Запор: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_2?ysclid=lv503ngunr354836360.
8. Abdul Wahab P, Mohd Yusoff D, Abdul Kadir A, Ali SH, Lee YY, Kueh YC. Psychometric evaluation of a newly developed Elderly-Constipation Impact Scale. *PeerJ*. 2020;8:e8581. https://doi.org/10.7717/peerj.8581.
9. Mari A, Mahamid M, Amara H, Baker FA, Yaccob A. Chronic Constipation in the Elderly Patient: Updates in Evaluation and Management. *Korean J Fam Med*. 2020;41(3):139–145. https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0182.
10. Sundbøll J, Szépligeti SK, Adelborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matchedcohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037080. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037080.
11. Sarna SK. *Colonic Motility: From Bench Side to Bedside*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. https://doi.org/10.4199/C00020ED1V01Y201011lSP011.
12. Bharucha AE. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):977–982. https://doi.org/10.1111/nmo.12019.
13. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1991.
14. Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Behavioural Modification of Colonic Function: Can Constipation be Learned? *Dig Dis*. 1990;35:1271–1275. https://doi.org/10.1007/BF01536418.
15. Rao SSC, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h Colonic Manometry in Healthy Humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280:G629–39. https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.4.G629.
16. Chatoor D, Emmanuel A. Constipation and evacuation disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(4):517–530. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.05.001.
17. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Черемушкин СВ, Андреев ДН. *Хронический запор с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 40 с.
18. Lacy BE, Mearin F, Lin Chang, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150 (6):1393–1407. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031.
19. Ардатская МД. *Клиническое применение пищевых волокон*. М.: 4ТЕ Арт; 2010. 48 с.
20. Свистунов АА, Осадчук МА, Буторова ЛИ, Токмулина ГМ. Синдром хронического запора в практике терапевта: особенности терапии при сочетанной патологии. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):69-74. https://doi.org/10.17116/terarkh201789469-74.
Svistunov AA, Osadchuk MA, Butorova LI, Tokmulina GM. Chronic constipation in the practice of a therapist: Features of therapy for comorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(4):69-74. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201789469-74.
21. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(6):514–550. https://doi.org/10.1016/S1543-5946(10)80003-0.
22. Miller LE, Tennila J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;12(7):241–248. https://doi.org/10.2147/CEG.S58952.
23. Schilcher H. Phytopharmaka bei Magen- und Darmerkrankungen – Möglichkeiten und Grenzen der Phytotherapie. *Dtsch Apoth Z*. 1990;130:555–560.
24. Morales MA, Hernandez D, Bustamante S, Bachiller I, Rojas A. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? *J Toxicol*. 2009;2009:287247. https://doi.org/10.1155/2009/287247.
25. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132.
26. Herve S, Savoye G, Behbahani A, Leroi AM, Denis P, Ducrotté P. Results of 24h manometic recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:397–402. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00535.x.
27. Manabe N, Cremonini F, Camilleri M, Sandborn WJ, Burton DD. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):930–936. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04118.x.
28. Gaginella TS, Mascolo N, Izzo AA, Autore G, Capasso F. Nitric oxide as a mediator of bisacodyl and phenolphthalein laxative action. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;270:1239–1245. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523656.
29. Farack UM, Gruber E, Loeschke K. The influence of bisacodyl and deacetylbisacodyl on mucus secretion, mucus synthesis and electrolyte movements in the rat colon in vivo. *Eur J Parmacol*. 1985;117:215–222. https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90606-5.
30. Müller-Lissner S, Richter E, Eberlin M, Weigmann H, Mück T, Kamm MA. Bisacodyl and Sodium Picosulfate Improve Bowel Function and Quality of Life in Patients with Chronic Constipation – Analysis of Pooled Data from Two Randomized Controlled Trials. *Open J Gastroenterol*. 2017;7(1). https://doi.org/10.4236/ojgas.2017.71005.
31. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black ChJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):831–844. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30246-8.
32. 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.
33. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M. Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(8):697–710. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова**
Концепция и дизайн исследования – **М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова**
Написание текста – **М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова**
Сбор и обработка материала – **М.Д. Ардатская, О.Ю. Паценко, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, А.И. Павлов**
Обзор литературы – **М.Д. Ардатская, О.Ю. Паценко, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, А.И. Павлов**
Анализ материала – **М.Д. Ардатская, О.Ю. Паценко, А.А. Анучкин, Л.И. Буторова, И.Н. Гайворонский, А.И. Павлов**
Редактирование – **М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.Д. Ардатская**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova**
Study concept and design – **Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova**
Text development – **Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova**
Collection and processing of material – **Maria D. Ardatskaya, Oksana Yu. Patsenko, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Alexandr I. Pavlov**
Literature review – **Maria D. Ardatskaya, Oksana Yu. Patsenko, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Alexandr I. Pavlov**
Material analysis – **Maria D. Ardatskaya, Oksana Yu. Patsenko, Aleksander A. Anuchkin, Ludmila I. Butorova, Ivan N. Gaivoronsky, Alexandr I. Pavlov**
Editing – **Maria D. Ardatskaya, Ludmila I. Butorova**
Approval of the final version of the article – **Maria D. Ardatskaya**

Информация об авторах:

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; https://orcid.org/0000-0001-8150-307X; SPIN-код: 3344-4093; ma@uni-med.ru

Буторова Людмила Ивановна, к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; https://orcid.org/0000-0003-4689-2844; SPIN-код: 5234-1810; ludmilabutorova@mail.ru

Анучкин Александр Анатольевич, к.м.н., полковник медицинской службы, доцент, заместитель начальника кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; https://orcid.org/0000-0002-8469-7196; SPIN-код: 9060-5899; terapevtreab@yandex.ru
Гайворонский Иван Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии в г. Москве; 107061, Россия, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7; https://orcid.org/0000-0002-7232-6419; SPIN-код 8238-3937; xgenom@mail.ru
Павлов Александр Игоревич, д.м.н., заместитель начальника по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации, Медицинский институт непрерывного образования медицинского института «РОСБИОТЕХ»; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; https://orcid.org/0000-0003-1836-7946; SPIN-код: 5966-7080; doctor-pavlov@mail.ru
Паценко Оксана Юрьевна, подполковник медицинской службы, начальник 19-го гастроэнтерологического отделения филиала №1, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская обл., Красногорск, п. Новый, тер. 3, д. 1; patsenko_mb@mail.ru

Information about the authors:

Maria D. Ardatskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8150-307X; ma@uni-med.ru
Ludmila I. Butorova, Cand. Sci. (Med.), Lecturer at the Department of Urgent Stone Therapy, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4689-2844; lyudmilabutorova@mail.ru
Aleksander A. Anuchkin, Cand. Sci. (Med.), Colonel of the Medical Service, Associate Professor, Deputy Head of the Department of Therapy of Urgent Vaults, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8469-7196; terapevtreab@yandex.ru
Ivan N. Gaivoronsky, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Therapy, Branch of the Military Medical Academy (Moscow); 7, Malaya Cherkizovskaya St., Moscow, 107061, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7232-6419; xgenom@mail.ru
Alexandr I. Pavlov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Medical Units, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; Professor of the Department of Therapy with a Course in Pharmacology and Pharmacy, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1836-7946; doctor-pavlov@mail.ru
Oksana Yu. Patsenko, Lieutenant Colonel of Medical Service Corps, Head of Gastroenterology Department 19, Branch No.1, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Ter. 3, Village Novy, City District Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; patsenko_mb@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-213

Клинический случай / Clinical case

На приеме пациент с диареей: алгоритм действий врача

О.В. Гаус✉, https://orcid.org/0000-0001-9370-4768, gaus_olga@bk.ru
М.А. Ливзан, https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Д.А. Гавриленко, https://orcid.org/0000-0001-5245-7190, gavrilenko_darya17@bk.ru
Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Диарея – одна из самых частых гастроэнтерологических жалоб, по поводу которой пациенты обращаются за медицинской помощью. Она может быть проявлением целого ряда различных заболеваний, причем не только пищеварительного тракта, что требует тщательного обследования пациента и нередко представляет собой сложную задачу для клинициста, особенно в условиях ограниченного времени в рамках амбулаторного приема. Раннее выявление причины диареи необходимо для начала своевременной и рациональной терапии больного. Диагностический поиск при курации пациента с диареей необходимо начинать с детализации жалоб, выявления симптомов тревоги и сбора анамнеза, включая эпидемиологический, лекарственный, наследственный, аллергический, а также анализ диетических предпочтений. Физикальный осмотр представляет собой неотъемлемую часть курации пациента, он позволяет оценить общее состояние, выявить признаки дегидратации и клинические стигмы основного заболевания, проявлением которого может быть диарея. После первичного осмотра и исключения симптомов тревоги назначается спектр лабораторно-инструментальных методов обследования с целью установления причины диареи. Принимая во внимание полиэтиологичность синдрома диареи, спектр методов исследования пациента может быть достаточно широк, поэтому выбор направления диагностического поиска и объем необходимых диагностических процедур осуществляется индивидуально с учетом особенностей клинической картины, данных анамнеза и данных физикального осмотра. Лечение пациента с диареей на этапе дообследования в обязательном порядке должно включать регидратацию, своевременное выявление и коррекцию электролитных нарушений и других возможных осложнений. После установления причины диареи лечение пациента проводится в зависимости от установленного этиологического фактора в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. В статье представлен пошаговый алгоритм проведения дифференциального диагноза у пациента с диареей, а также представлены собственные клинические наблюдения.

Ключевые слова: острая диарея, персистирующая диарея, хроническая диарея, алгоритм диагностики, энтеросорбент

Для цитирования: Гаус ОВ, Ливзан МА, Гавриленко ДА. На приеме пациент с диареей: алгоритм действий врача. *Медицинский совет.* 2024;18(8):154–161. https://doi.org/10.21518/ms2024-213.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

At an appointment with a patient with diarrhea: the doctor's algorithm of actions

Olga V. Gaus✉, https://orcid.org/0000-0001-9370-4768, gaus_olga@bk.ru
Maria A. Livzan, https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Darya A. Gavrilenko, https://orcid.org/0000-0001-5245-7190, gavrilenko_darya17@bk.ru
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract
Diarrhoea is one of the most common gastroenterological complaints made by patients who seek medical attention. It can be a manifestation of the whole range of different diseases, although not exclusively of the digestive tract, which requires a thorough examination of the patient and often is a challenge for the clinician, especially in the limited time settings during an outpatient visit. The cause of diarrhoea should be identified early to begin treatment of the patient in a timely and rational manner. In managing a patient with diarrhoea, a diagnostic search must begin with the following actions: working out complaints in detail, identification of symptoms of anxiety and taking a medical history, including epidemiological, pharmaceutical, hereditary, allergic, as well as analysis of dietary preferences. A physical examination is an integral part of the patient management; it allows to assess the general health condition, identify signs of dehydration and clinical stigmas of the underlying condition, which may manifest itself as diarrhoea. After an initial examination and exclusion of anxiety symptoms, a number of laboratory and instrumental examination methods is prescribed to determine the cause of diarrhoea. Given the polyetiology of diarrhoea syndrome, the range of methods for examining the patient can be quite wide, therefore the choice of area for the diagnostic search and the scope of the necessary diagnostic procedures is carried out on an individual basis, taking into account the features of the clinical picture, history data and physical examination findings. Treatment of a patient with diarrhoea at the pre-examination stage must include rehydration, timely detection and correction of electrolyte disturbances and other possible complications. Once the cause of diarrhoea has been established, the patient is treated due to the identified etiological factor in accordance with the current clinical guidelines. The article presents a step-by-step algorithm for making a differential diagnosis in a patient with diarrhoea, and also presents our own clinical observations.

© Гаус ОВ, Ливзан МА, Гавриленко ДА, 2024

Keywords: acute diarrhoea, persistent diarrhoea, chronic diarrhoea, diagnostic algorithm, enterosorbent

For citation: Gaus OV, Livzan MA, Gavrilenko DA. At an appointment with a patient with diarrhea: the doctor's algorithm of actions. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(8):154–161. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-213.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диарея входит в круг самых частых жалоб, по поводу которых пациенты обращаются к специалистам первичного звена здравоохранения в рамках амбулаторных консультаций и по неотложной помощи [1]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под диареей понимается неоформленный или жидкий стул три и более раза в день (или чаще, чем обычно для конкретного человека)[1]. При этом многие профильные гастроэнтерологические сообщества подчеркивают, что частота дефекаций представляется недостаточно информативным критерием диареи, и рекомендуют в клинической практике ориентироваться прежде всего на изменение формы кала по Бристольской шкале (тип 5 и выше) [2–4]. Это связано с тем, что частота дефекаций во многом определяется характером потребляемой пищи, поэтому стул 3 и более раза в день с выделением оформленных каловых масс не является диареей, тогда как при ряде заболеваний с диарейным синдромом, напротив, возможно выделение жидких каловых масс при неизмененной частоте стула [5, 6].

Важным с клинической точки зрения представляется классификация диареи по длительности на острую (до 14 дней), персистирующую или устойчивую (14–28 дней) и хроническую (более 28 дней) [7]. Длительность диареи может использоваться как важный параметр в установлении ее предполагаемого генеза. Острая диарея входит в десятку основных причин смертности во всем мире, и проблема вызывает особую настороженность экспертов ВОЗ среди детей до 5 лет в развивающихся странах [8]. При этом большинство случаев острой диареи имеют инфекционную этиологию, а симптомы, сохраняющиеся более 28 дней, свидетельствуют об их неинфекционной природе [9]. Однако необходимо уточнить, что ряд инфекционных агентов, например *Clostridioides difficile*, *Tropheryma Wippelei*, *Aeromonas* и *Yersinia*, могут также вызывать диарею длительностью более 4 нед. [10–13].

Диагностический поиск у пациента с синдромом диареи – сложная и трудоемкая задача для клинициста, поскольку причины развития диареи многообразны и не ограничиваются исключительно патологией пищеварительного тракта (*табл.*) [14].

Учитывая широкую полиэтиологичность синдрома диареи, актуальным представляется освещение пошагового алгоритма диагностики при курации пациента. В данной обзорной статье представлен краткий алгоритм проведения дифференциального диагноза у пациента с диареей, а также представлены собственные клинические наблюдения.

При первичном контакте с пациентом с синдромом диареи крайне важным представляется сбор жалоб и анамнеза, а также проведение физикального осмотра с целью оценки общего состояния пациента и выявления симптомов тревоги. Детализация основной жалобы (длительность диареи, частота дефекаций, форма кала, наличие патологических примесей, сопутствующие симптомы, провоцирующие факторы), помимо информации о возможной этиологии (инфекционная, неинфекционная) и тяжести заболевания, может косвенно указывать на локализацию патологического процесса в кишечнике [15]. Диарея тонкокишечного происхождения обычно водянистая с выделением каловых масс большого объема, часто сопровождается абдоминальной болью спастического характера, вздутием живота и повышенным газообразованием [16]. Для диареи толстокишечного происхождения характерно выделение каловых масс небольшими объемами, нередко болезненные дефекации, а также ложные позывы на дефекацию (тенезмы) [17].

Дебют диареи в возрасте старше 50 лет, ночной характер симптомов, наличие патологических примесей в кале, боль при дефекации, лихорадка, прогрессирующее снижение массы тела должны насторожить клинициста в отношении возможной органической патологии и требуют проведения дообследования пациента, в т. ч. с применением широкого спектра лабораторно-инструментальных методов исследования [18].

Диарея преимущественно в утренние часы, после завтрака, усиливающаяся на фоне психоэмоционального стресса и не беспокоящая в ночное время, может свидетельствовать о функциональной природе заболевания [19, 20]. Необходимо отметить, что наличие примеси крови в кале может встречаться как при острой диарее, вызванной инвазивными бактериями (*Salmonella, Shigella*, *Campylobacter*), вирусами (цитомегаловирус, аденовирус), простейшими (*Entamoeba histolytica*), шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* O157:H7, цитотоксин-продуцирующей *Clostridioides difficile*, так и при хронической диарее неинфекционной этиологии (воспалительные заболевания кишечника, ишемический колит, онкологические заболевания и др.) [21].

Эпидемиологический анамнез имеет важное значение при курации пациента с острой диареей, проводится с целью выявить потенциальный источник и путь заражения. При сборе эпидемиологического анамнеза уточняется наличие предшествующего контакта с инфекционными больными, проживание или пребывание в неблагополучных по инфекционным заболеваниям странах или регионах, уход за животными, характер трудовой деятельности.

[1] World Healht Organization. Diarrhoeal disease. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease.

● ***Таблица.*** Основные этиологические факторы диареи [14]
● ***Table.*** Main etiological factors of diarrhoea [14]

Группа причин	Заболевания и факторы, приводящие к развитию диареи
Заболевания желудка	Атрофический гастрит с пониженной кислотностью, резекция желудка, демпинг-синдром
Заболевания поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей	Хронический панкреатит, муковисцидоз, резекция поджелудочной железы, гепатиты различной этиологии, цирроз печени, функциональная и органическая патология желчевыводящих путей, состояние после холецистэктомии
Заболевания кишечника инфекционные	Бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз и др.), вирусные (ВИЧ, герпесвирусы, ротавирусы и др.), энтеротоксигенные (*Staphylococcus*, шига-токсин продуцирующие *Escherichia coli* и др.), грибковые, паразитарные (*Cryptosporidium*, *Giardia*, *Cyclospora*, *Entamoeba* и др.), микобактерии, *Clostridioides difficile*, болезнь Уиппла (*Tropheryma Wippelei*)
Заболевания тонкой кишки неинфекционные	Целиакия, болезнь Крона, лимфома, интестинальная ишемия, СИБР, ферментопатии, нецелиакийная гиперчувствительность к глютену, болезнь тяжелых цепей, опухоли тонкой кишки, лимфома, хроническая мезентериальная ишемия и др.
Заболевания толстой кишки неинфекционные	Синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея, болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит (лимфоцитарный, коллагеновый), ишемический колит, радиационный (лучевой) колит, дивертикулярная болезнь, колоректальный рак, диффузный полипоз толстой кишки, антибиотико-ассоциированная диарея
Нейроэндокринные опухоли	ВИПома, гастринома, карциноид
Патология эндокринной системы	Сахарный диабет, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность
Аллергические заболевания	Пищевая аллергия (IgE-опосредованная и не IgE-опосредованная)
Прием лекарственных препаратов	Слабительные, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, гипогликемические (метформин, глиптины), препараты желчных кислот, ингибиторы протонной помпы, препараты простагландинов, магний-содержащие препараты, колхицин, химиотерапевтические и противоопухолевые препараты и др.
Пищевые предпочтения	Кофеин, сорбитол, подсластители (ксилит, маннит), продукты с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов
Другие	Алкоголь, уремия, системная склеродермия, амилоидоз, синдром короткой кишки, паранеопластический синдром, васкулиты, лимфопролиферативные заболевания

Крайне важным с этой точки зрения представляется анализ рациона питания: употребление непастеризованных молочных продуктов, сырого или термически плохо обработанных мяса или рыбы или органических витаминных препаратов может указывать на возможную острую кишечную инфекцию [22–24].

Оценка рациона питания играет важную роль и у пациента с персистирующей и хронической диареей, поскольку ряд продуктов может приводить к нарушению моторики кишечника за счет различных механизмов. К примеру, кофеин-содержащие продукты, грубая клетчатка обладают прямым раздражающим действием, стимулируя моторно-эвакуаторную функцию кишечника [25, 26]. Кроме того, группа продуктов с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP), являясь осмотически активными, тянут на себя воду в просвет кишечника и стимулируют его пропульсивную активность [27].

При сборе медицинского анамнеза важно расспросить пациента о приеме лекарственных препаратов и биологически активных добавок, которые потенциально могут быть причиной диареи (*табл.*), а также получить информацию о сопутствующих заболеваниях со стороны других органов и систем, проведенных оперативных вмешательствах на органах брюшной полости (холецистэктомия, резекция поджелудочной железы, шунтирующие операции и др.) [28]. Отягощенный наследственный анамнез в отношении злокачественных опухолей пищеварительного тракта, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника также относится к симптомам тревоги и должен быть в обязательном порядке оценен у пациента с диареей.

Физикальное обследование направлено на оценку общего состояния пациента и степени дегидратации, а также на выявление клинических стигм основного заболевания, проявлением которого может быть диарея. Дегидратацию можно предположить по сухости слизистых оболочек, снижению тургора кожи, постуральному или выраженному снижению артериального давления, рефлекторной тахикардии, потемнению и уменьшению количества отделяемой мочи. Эти признаки могут быть невыраженными или отсутствовать в раннем периоде гиповолемии. Гипопротеинемические отеки и асцит, объективные признаки анемического синдрома (бледность кожного покрова и слизистых), дефицита витаминов и микронутриентов (сидеропенический синдром при дефиците железа; иктеричность склер, малиновый лакированный язык со сглаженными сосочками и отпечатками зубов на боковых поверхностях, фуникулярный миелоз при дефиците витамина B12 и др.) могут свидетельствовать в пользу синдрома мальабсорбции при патологии тонкой кишки, поджелудочной железы и гепатобилиарного тракта [29–33].

При исследовании органов брюшной полости следует обратить внимание на их размеры, болезненность, наличие вздутия, пальпируемых образований, патологических перистальтических шумов, ригидности мышц живота.

Дообследование в условиях стационара показано пациентам с осложненным течением диареи (признаки выраженной дегидратации, примесь крови в кале, лихорадка более 3 дней, рвота, отсутствие эффекта от проводимой терапии), пациентам из групп высокого риска развития осложнений (дети, пожилые люди, беременные женщины, лица с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, получающие иммуносупрессивную терапию, и др.) [34].

Острая диарея, как правило, не требует углубленного диагностического поиска. В большинстве случаев алгоритм диагностики ограничивается сбором эпидемиологического анамнеза, назначением анализов для определения этиологического фактора (анализ кала на яйца глист и паразитов, анализ кала на бактерии кишечной группы, ПЦР кала на вирусы, анализ кала на токсины *Clostridioides difficile* A и B) [21, 35]. При выявлении симптомов тревоги, о которых упоминалось выше, пациент в обязательном порядке должен быть направлен на дополнительное обследование для исключения органической патологии кишечника.

Всем пациентам с хронической диареей на этапе первичной диагностики в обязательном порядке должен быть проведен минимально необходимый перечень лабораторных методов диагностики: общий анализ крови, биохимический анализ крови (СРБ, ферритин, АлАТ, АсАТ, общий белок, альбумин, общий билирубин, мочевина, глюкоза, амилаза, электролиты), гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободная фракция Т4), серологический скрининг на целиакию (антитела к тканевой трансглутаминазе, иммуноглобулины класса А или G при селективном дефиците IgA), копрограмма и тест на скрытую кровь (предпочтительнее гемоглобин и трансферрин кала), анализ кала на яйца глист и паразитов, кал на токсины *Clostridioides difficile* A и B, фекальный кальпротектин [14, 36]. Фекальный кальпротектин – это белок, высвобождаемый из нейтрофилов, по содержанию которого можно косвенно оценить наличие воспаления в кишечнике. Уровень фекального кальпротектина повышен при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит), кишечных инфекциях, целиакии, но не изменяется при функциональных расстройствах [37]. Повышение кальпротектина может быть также обнаружено у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты или ингибиторы протонной помпы[2].

Дополнительно при подозрении на наличие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы необходимо оценить содержание панкреатической эластазы в кале. При этом важно помнить, что диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным результатам (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента [14]. Степень экзокринной панкреатической недостаточности целесообразно оценивать только после купирования или минимизации основных проявлений экзокринной панкреатической недостаточности (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными ферментными препаратами [38].

Для исключения нейроэндокринных опухолей проводится исследование содержания хромогранина А, гастрина, гистамина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), серотонина в сыворотке крови [39].

С целью исключения органической патологии на этапе первичной постановки диагноза всем пациентам с хронической диареей обязательно должны быть проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а при наличии симптомов тревоги – эзофагогастродуоденоскопия и илеоколоноскопия с поэтажной биопсией [40, 41].

Лечение диарейного синдрома во многом будет зависеть от его этиологии, что еще раз подчеркивает необходимость проведения тщательного обследования пациента. Конкретные подходы к медикаментозной терапии и методам немедикаментозной коррекции при различных заболеваниях, сопровождающихся синдромом диареи, выходят за рамки данной статьи и освещены в конкретных клинических рекомендациях по отдельным нозологиям.

Польза каких-либо определенных диетических рекомендаций при диарее, кроме пероральной регидратации, не была установлена в контролируемых исследованиях. Однако адекватное питание с достаточным содержанием белка в рационе важно для обновления слизистой оболочки кишечника [42]. Следует избегать продуктов с раздражающим действием, высоким содержанием жиров. Временный отказ от молока и молочных продуктов целесообразен у пациентов с диареей на фоне острой кишечной инфекции, что связано с частым развитием вторичной мальабсорбции лактозы, которая может длиться от нескольких недель до месяцев после перенесенного инфекционного энтерита. В ряде случаев питание может выступать в качестве основного лечебного воздействия, например, аглютеновая диета при целиакии, безлактозная диета при врожденном дефиците лактазы и др. [43].

Одновременно с этим всем пациентам с острой и хронической диареей на этапе дообследования и верификации диагноза показана симптоматическая и патогенетическая терапия, дегидратация, своевременное выявление и коррекция электролитных нарушений. В качестве препарата первой линии для купирования острой и хронической диареи может быть рекомендовано назначение комбинированного препарата алюминия оксида и модифицированного углерода (Энтерумин®). Кроме энтеросорбирующего свойства, Энтерумин® обладает дезинтоксикационным и противодиарейным действием. Препарат характеризуется высокой адсорбирующей активностью, что определяет способность выводить из пищеварительного тракта патогенные микробные клетки, эндо- и экзотоксины различного происхождения. Особенностью строения алюминия оксида + модифицированного углерода является наличие развитой

[2] York Teaching Hospital – NHS Foundation Trust & Yorkshire and Humber Academic Health Sciences Network (2016). The York Faecal Calprotection Care Pathway Information for GPs. Available at: https://www.yorkhospitals.nhs.uk/seecmsfile/?id=941.

структуры. Транзит препарата не задерживается в верхних отделах и работает по всей длине пищеварительного тракта. Развитая поверхность углерода обеспечивает увеличение площади контакта лекарственного препарата с токсичными веществами. Энтерумин® назначается внутрь взрослым по 3–5 капсул 2–3 раза в день, детям – по 1–3 капсулы 2–3 раза в день. Детям до 3 лет следует принимать растворенный в воде порошок из капсул. Важно, что препарат рекомендовано принимать за 1 ч до или после еды и приема других лекарственных средств, а также не менее чем за 2 ч до или после приема антибиотиков. Длительность лечения острых отравлений и заболеваний, сопровождающихся эндотоксикозом, с возможным диарейным синдромом составляет от 3 до 14 дней.

Представляем на собственных клинических примерах опыт применения препарата у пациентов с диарейным синдромом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Д., 25 лет, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на диарею до 8 раз в сутки, в т. ч. в ночные часы, кал неоформленный, с примесью слизи, урчание по ходу кишечника.

Из анамнеза заболевания: диарея беспокоит в течение 3 дней, связывает с приемом антибактериальных препаратов в составе эрадикационной терапии 1-й линии (рабепразол, амоксициллин, кларитромицин) по поводу лечения хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, у терапевта по месту жительства. На 5-й день приема антибактериальных препаратов отметила появление урчания по ходу кишечника, учащение стула до 3 раз в день с отхождением полуоформленных каловых масс (тип 5–6 по Бристольской шкале), в последующем частота дефекаций увеличилась до 8 раз в сутки, кал стал неоформленным (тип 7 по Бристольской шкале), появилась примесь слизи в кале, в связи с чем и обратилась за медицинской помощью.

При расспросе жалоб со стороны других органов и систем нет.

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. Рыбу речную не употребляет, домашних животных нет, за пределы региона в течение последних 3 мес. не выезжала.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычного цвета, умеренно влажный, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные без патологических шумов. Отеков нет. АД 110/65 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения, с частотой 84 уд/мин. Живот не увеличен, мягкий, чувствительный по ходу толстой кишки. Кишечник урчит при пальпации. При глубокой пальпации отмечается болезненность по ходу толстой 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 предварительный диагноз «острая диарея, предположительно связанная с приемом антибактериальных препаратов».

Пациентке рекомендована отмена эрадикационной терапии, назначено дообследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровней электролитов, С-реактивного белка, функциональных проб печени, креатинина и мочевины, копрограмма, кал на яйца гельминтов и паразитов, кал на токсины *Clostridioides difficile A* и *B*). В качестве антидиарейного и энтеросорбирующего средства назначен Энтерумин® по 3 капсулы 3 раза в день за 1 ч до приема пищи; даны рекомендации по диете с коррекцией рациона питания и объема потребляемой жидкости.

При дообследовании: общий анализ крови, биохимический анализ крови без изменений, токсины *Clostridioides difficile A* и *B* в кале не обнаружены, кал на яйца гельминтов и паразитов – не обнаружено, копрограмма – кал неоформленный, слизь в умеренном количестве.

Пациентка отмечает прекращение диареи на 2-й день приема Энтерумина. Общий курс приема препарат составил 3 дня, в дальнейшем ей рекомендован курс пробиотической терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент А., 37 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на тошноту, общую слабость, вздутие/урчание по ходу кишечника, диарею (стул 7 раз за сутки, в т. ч. в ночные часы, кал жидкий, пенистый, с примесью слизи, непереваренной пищи).

Из анамнеза заболевания: болен в течение суток, когда через 3 ч после обеда в заведении общественного питания появилась тошнота, однократно рвота съеденной пищей, к вечеру того же дня отметил повышение температуры тела до 37,3 °С, появление диареи, вздутия/урчания по ходу кишечника. Амбулаторно принимал уголь активированный, без должного эффекта. К утру следующего дня усиление диареи, кал жидкий, пенистый, с примесью слизи, непереваренной пищи. Обратился самостоятельно для консультации.

При расспросе жалоб со стороны других органов и систем нет.

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. Рыбу речную не употребляет, домашних животных нет, за пределы региона в течение года не выезжал. Никакие

лекарственные препараты, биологически активные добавки не принимает.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычного цвета, умеренно влажный, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные без патологических шумов. Отеков нет. АД 115/75 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения, с частотой 92 уд/мин. Живот не увеличен, мягкий, чувствительный в эпигастрии, по ходу толстой кишки. Кишечник вздут, громко урчит при пальпации. При глубокой пальпации отмечается болезненность в эпигастрии, по ходу толстой 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 предварительный диагноз «пищевая токсикоинфекция, предположительно бактериальной этиологии, легкое течение».

Пациенту рекомендовано: пероральная регидратация, щадящая диета с достаточным содержанием белка, Энтерумин® по 3 капсулы 3 раза в день за 1 ч до приема пищи.

При дообследовании: общий анализ крови (незначительный лейкоцитоз 9,5 × 10^9/л, увеличение СОЭ до 20 мм/ч), биохимический анализ крови без изменений, ПЦР на кишечные инфекции, копрограмма – кал неоформленный, слизь в большом количестве, лейкоциты 20–30 в поле зрения. ПЦР кала на бактерии кишечной группы и вирусы – выявлена ДНК энтеропатогенной *Escherichia coli*.

После дообследования пациенту выставлен заключительный клинический диагноз «пищевая токсикоинфекция, ассоциированная с энтеропатогенной *Escherichia coli*, легкое течение».

На фоне приема Энтерумина пациент отмечает улучшение самочувствия: исчезновение тошноты, уменьшение частоты и выраженности диареи, вздутия/урчания по ходу кишечника.

Пациенту рекомендовано продолжить прием приема Энтерумина до 10 дней, к лечению добавлен рифаксимин 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день через 2 ч после приема Энтерумина в течение 10 дней с последующим курсом пробиотической терапии в течение 8 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По числу обращений за медицинской помощью диарея входит в число самых частых причин среди всех гастроэнтерологических жалоб и является важной проблемой современного здравоохранения. Учитывая широкую полиэтиологичность синдрома, курация пациентов с диареей представляет собой сложную и трудоемкую задачу для клинициста. При первичном контакте с пациентом с диареей спектр методов диагностики в обязательном порядке должен включать тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, минимально необходимый перечень лабораторно-инструментальных методов исследования с целью выявления симптомов тревоги, оценки степени тяжести пациента и риска развития осложнений. При сохранении диареи и неустановленном этиологическом факторе необходимо назначение дополнительных методов обследования.

Лечение пациента с диареей проводится в зависимости от причины, способствующей ее развитию, в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями. Вместе с тем всем пациентам с диареей независимо от ее этиологии показана симптоматическая и патогенетическая терапия, включая контроль потребления жидкости и регидратацию, своевременное выявление и коррекцию электролитных нарушений, дезинтоксикацию и энтеросорбцию. В качестве антидиарейного средства с дезинтоксикационным и энтеросорбирующими свойствами пациенту с диареей может быть назначен препарат Энтерумин®, в т. ч. на этапе дообследования.

Поступила / Received 18.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.05.2024
Принята в печать / Accepted 07.05.2024

Список литературы / References

1. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157(3):851–854. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.004.
2. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):693–703. https://doi.org/10.1111/apt.13746.
3. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018;67(8):1380–1399. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315909.
4. Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, Leontiadis GI, Marshall JK, Shaffer EA et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):24–41.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.062.
5. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):182–193.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.028.
6. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):660–669. https://doi.org/10.1038/s41395-018-0032-9.
7. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):331–351. https://doi.org/10.1086/318514.
8. Ahmed Ismail M, Abdilahi MM, Abdeeq BA, Jama M. Prevalence and associated factors of acute diarrhea among under-five children living in Hargeisa Internally Displaced Persons, Somaliland: a community-based cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2024;47:10. https://doi.org/10.11604/pamj.2024.47.10.35958.
9. 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.

10. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–1147. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278.
11. Misbah SA, Mapstone NP. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol*. 2000;53(10):750–755. https://doi.org/10.1136/jcp.53.10.750.
12. Vila J, Ruiz J, Gallardo F, Vargas M, Soler L, Figueras MJ, Gascon J. Aeromonas spp. and traveler's diarrhea: clinical features and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):552–555. https://doi.org/10.3201/eid0905.020451.
13. Marks MI, Pai CH, Lafleur L, Lackman L, Hammerberg O. Yersinia enterocolitica gastroenteritis: a prospective study of clinical, bacteriologic, and epidemiologic features. *J Pediatr*. 1980;96(1):26–31. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80318-0.
14. Лазебник ЛБ, Сарсенбаева АС, Авалуева ЕБ, Орешко СЛ, Ситкин СИ, Голованова ЕВ и др. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(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;(4):7–67. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67.
15. Burgers K, Lindberg B, Bevis ZJ. Chronic Diarrhea in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;101(8):472–480. Available at: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0415/p472.pdf.
16. Wanke CA. Small intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol*. 1994;10(1):59–65. Available at: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/abstract/1994/01000/small_intestinal_infections.10.aspx.
17. Anbazhagan AN, Priyamvada S, Alrefai WA, Dudeja PK. Pathophysiology of IBD associated diarrhea. *Tissue Barriers*. 2018;6(2):e1463897. https://doi.org/10.1080/21688370.2018.1463897.
18. Ливзан МА, Макейкина МА. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2010;(2):60–65. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/gastro2010_pril/gastro2010_2_pril/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika-sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya.
Livzan MA, Makeikina MA. Inflammatory bowel diseases: modern aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2010;(2):60–65. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2010/gastro2010_pril/gastro2010_2_pril/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika-sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya/?ysclid=lvulzzcrnw865502277.
19. Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med*. 2016;9:7–17. https://doi.org/10.2147/IJGM.S93698.
20. Гаус ОВ, Ливзан МА. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum*. 2019;21(8):42–48. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_8_gastro/sindrom-razdrazhennogo-kishechnika-chto-my-znaem-o-simptomakh-segodnya.
Gaus OV, Livzan MA. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum*. 2019;21(8):42–48. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_8_gastro/sindrom-razdrazhennogo-kishechnika-chto-my-znaem-o-simptomakh-segodnya.
21. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602–622. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.126.
22. Ali S, Alsayeqh AF. Review of major meat-borne zoonotic bacterial pathogens. *Front Public Health*. 2022;10:1045599. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1045599.
23. Grace D, Wu F, Havelaar AH. MILK Symposium review: Foodborne diseases from milk and milk products in developing countries-Review of causes and health and economic implications. *J Dairy Sci*. 2020;103(11):9715–9729. https://doi.org/10.3168/jds.2020-18323.
24. Bintsis T. Foodborne pathogens. *AIMS Microbiol*. 2017;3(3):529–563. https://doi.org/10.3934/microbiol.2017.3.529.
25. Iriondo-DeHond A, Uranga JA, Del Castillo MD, Abalo R. Effects of Coffee and Its Components on the Gastrointestinal Tract and the Brain-Gut Axis. *Nutrients*. 2020;13(1):88. https://doi.org/10.3390/nu13010088.
26. Katsirma Z, Dimidi E, Rodriguez-Mateos A, Whelan K. Fruits and their impact on the gut microbiota, gut motility and constipation. *Food Funct*. 2021;12(19):8850–8866. https://doi.org/10.1039/d1fo01125a.
27. Urminska D, Haring N, Fabry V, Urminska J. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols and their role in food digestion. *J of Microbiol Biotechnol and Food Sci*. 2022;11(4):e5521. https://doi.org/10.55251/jmbfs.5521.
28. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf*. 2000;22(1):53–72. https://doi.org/10.2165/00002018-200022010-00005.
29. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118–1132. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042.
30. Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):843. https://doi.org/10.3390/medicina57080843.
31. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906–918. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00278-6.
32. Shahriari A, Papan AM, Nazari P. How can someone's entire skin change color?. *Clin Case Rep*. 2019;7(12):2581–2582. https://doi.org/10.1002%2Fccr3.2505.
33. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(6):580–587. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0754.
34. Драпкина ОМ (ред.). *Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи*. М.: Видокс; 2019. 20 с. Режим доступа: https://petrsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b/%D0%9A%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D0%B0%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B%20%D0%B2%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%BF%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B2.pdf.
35. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Авдеев СН, Бойцов СА, Иванова ЕС, Каприн АД и др. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3172. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3172.
Drapkina OM, Drozdova LY, Avdeev SN, Boytsov SA, Ivanova ES, Kaprin AD et al. The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3172 (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3172.
36. Парфенов АИ, Маев ИГ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Сабельникова ЕА, Крумс ЛМ и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(1):6–19. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/0a9/0a9a167147af79d63abfbbb7dccc6892.pdf.
Parfenov AI, Maev IG, Baranov AA, Bakulin IG, Sabelnikova EA, Krums LM et al. The All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):6–19. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/0a9/0a9a167147af79d63abfbbb7dccc6892.pdf.
37. 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, Lyalukova EA. Concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(2):30–33 (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh201587230-33.
38. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2184–2189. https://doi.org/10.2337/dc10-0433.
39. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*. 2017;189(10):E398–E404. https://doi.org/10.1503/cmaj.160771.
40. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(3):318–326. https://doi.org/10.1016/s0016-5107(00)70362-2.
41. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, Giannella RA. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1091–1095. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03745.x.
42. Duggan C, Santosham M, Glass RI. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-16):1–20. Available at: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018677.htm.
43. O'Brien L, Wall CL, Wilkinson TJ, Gearry RB. What Are the Pearls and Pitfalls of the Dietary Management for Chronic Diarrhoea? *Nutrients*. 2021;13(5):1393. https://doi.org/10.3390/nu13051393.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.А. Ливзан**
Концепция и дизайн исследования – **М.А. Ливзан**
Написание текста – **О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко**
Сбор и обработка материала – **О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко**
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, Darya A. Gavrilenko**
Collection and processing of material – **Olga V. Gaus, Darya A. Gavrilenko**
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:

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gaus_olga@bk.ru
Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Гавриленко Дарья Александровна, ординатор 1-го года обучения по специальности «терапия» кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gavrilenko_darya17@bk.ru

Information about the authors:

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; gaus_olga@bk.ru
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Darya A. Gavrilenko, 1st year Resident in the Specialty "Therapy" of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; gavrilenko_darya17@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-184

Обзорная статья / Review article

Возможности применения лактитола при заболеваниях, ассоциированных с неправильным образом жизни

М.В. Маевская[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, mvmaevskaya@me.com

С.В. Оковитый[2], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

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

[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а

Резюме

В настоящее время здравоохранение России и большинства стран мира испытывает нагрузку из-за роста числа заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни: сахарного диабета 2-го типа, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и др. Первое условие в лечении неалкогольной жировой болезни печени и других заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни, – его модификация. Возможность сделать этот процесс более эффективным дает применение лактитола, он способен увеличивать продукцию бутирата, снижать повреждение структур кишечного барьера, взаимодействовать с рецепторами сладкого вкуса. Лактитол имеет низкий гликемический индекс, не всасывается в кишечнике и ферментируется подобно пищевым волокнам. Клинические исследования продемонстрировали, что у здоровых мужчин, не страдающих ожирением, метаболический ответ на этот препарат соответствует меньшему повышению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида плазмы крови по сравнению с приемом глюкозы. В эксперименте и у людей показано, что лактитол также уменьшает концентрацию триглицеридов в плазме, вероятно, за счет уменьшения их всасывания вследствие ускорения транзита кишечного содержимого. Важным свойством препарата служит его способность повышать концентрацию ГПП-1 и PYY, что сопровождается замедлением эвакуации из желудка, уменьшением чувства голода и актуально в лечении ожирения, сахарного диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени. Эффективность, безопасность и переносимость лактитола оценивалась в рамках 120-дневного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 139 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Было показано, что добавление лактитола по 6 г 2 раза в сутки к мероприятиям по коррекции образа жизни повышает их эффективность в виде статистически значимого снижения уровня АЛТ и повышения соотношения АСТ/АЛТ по сравнению с контролем. Лактитол может рассматриваться в качестве метаболического корректора и применяться в лечении заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, инкретины, кишечная микробиота, рецепторы сладкого вкуса, гликемия, уровень триглицеридов

Для цитирования: Маевская МВ, Оковитый СВ. Возможности применения лактитола при заболеваниях, ассоциированных с неправильным образом жизни. *Медицинский совет*. 2024;18(8):162–169. https://doi.org/10.21518/ms2024-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lactitol properties in the treatment of patients with lifestyle-related diseases

Marina V. Maevskaya[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, mvmaevskaya@me.com

Sergey V. Okovityi[2], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

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

[2] St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Russia and most countries of the world are currently facing pressures on their health services because of the growing number of diseases associated with unhealthy lifestyles: type 2 diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, etc. Lifestyle modification is the first prerequisite in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and other diseases associated with unhealthy lifestyle. The use of lactitol provides the opportunity to make this process more effective, as it is able to increase the production of butyrate, reduce the damage to the intestine barrier structure, and interact with sweet-taste receptors. Lactitol has a low glycaemic index, it is not absorbed in the intestine and is fermented like dietary fibres. The results of the studies showed that the metabolic response to this drug corresponds to a lower increase in plasma glucose, insulin and C-peptide levels compared to the use of glucose in healthy, non-obese men. It has been shown through various experiments in animals and in humans that lactitol also reduces the plasma triglyceride levels, probably due to reduced triglyceride absorption as a result of accelerated transit of intestinal contents. An important property of the drug is its ability to increase the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and PYY levels, which is accompanied by delayed gastric emptying and reduced hunger, which is essential in the treatment of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. A 120-day randomized controlled trial was conducted to assess the efficacy, safety, and tolerability of lactitol in 139 patients with nonalcoholic fatty liver disease. Twice-daily

© Маевская МВ, Оковитый СВ, 2024

administration of lactitol 6 g in addition to lifestyle modification events has been shown to increase their efficacy expressed as a significant decrease in ALT levels and an increase in the AST/ALT ratio compared to control subjects. Lactitol can be considered as a metabolic corrector and used in the treatment of diseases associated with an unhealthy lifestyle.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, incretins, intestinal microbiota, sweet receptors, glycemia, level of triglycerides

For citation: Maevskaya MV, Okovityi SV. Lactitol properties in the treatment of patients with lifestyle-related diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):162–169. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-184.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в большинстве стран мира, в том числе в РФ, здравоохранение испытывает нагрузку из-за роста числа заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни, что предполагает гиподинамию, избыток энергии в пищевом рационе, систематическое употребление алкоголя или злоупотребление им. Примеры этих заболеваний – ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени. У одного и того же пациента нередко можно видеть сочетание двух и более неблагоприятных факторов.

На сегодняшний день НАЖБП можно отнести к самым распространенным неинфекционным заболеваниям печени. Повсеместно ее частота в популяции составляет 25–30% [1], а по результатам крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, выполненного в ряде регионов России, распространенность НАЖБП достигает у мужчин 38,5%, у женщин – 26,6% [2]. Согласно прогностической модели Маркова, бремя НАЖБП и ее неблагоприятных исходов, ассоциированных с прогрессирующим повреждением печени, резко увеличится к 2030 г. [3]. Все это ставит данное заболевание в фокус внимания сотрудников здравоохранения самого разного профиля.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Главное условие в лечении заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни, – его модификация. Терапия первой линии НАЖБП, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, предполагает сбалансированный пищевой рацион, основанный на принципах диеты средиземноморского типа, и структурированную с учетом индивидуальных особенностей физическую нагрузку[1] [1, 4–8].

Применение лекарственных препаратов направлено на различные звенья патогенеза НАЖБП и ассоциированных с ней состояний и используется с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Однако на практике пациенты с трудом меняют свой стиль жизни и рацион питания. Происходит это по вполне объективным причинам: еда у них не только выполняет функцию утоления голода и обеспечения организма энергией, но также служит средством для снятия стресса и уменьшения тревоги, решения каких-либо социальных вопросов.

[1] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity.

Для того чтобы пациенту с НАЖБП и ассоциированными состояниями (ожирение, СД2 и т. д.) сделать процесс модификации образа жизни более эффективным и структурированным, существуют различные инструменты:

- психологическая поддержка и применение техники кратких мотивационных бесед [9];
- использование фармакологических препаратов, подавляющих аппетит;
- уменьшение / воздержание от добавленного сахара в пищевом рационе;
- отказ от добавленной руками человека фруктозы [1, 5];
- воздействие на кишечную микробиоту и проницаемость кишечной стенки [10–13].

Микробиота в патогенезе НАЖБП играет самостоятельную роль. Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Нарушение ее состава может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных соединений, что приводит к попаданию из кишечника в портальный кровоток бактерий, продуцируемого ими этанола, эндотоксинов [14, 15]. Это индуцирует воспаление и фиброгенез в печени, способствуя ее повреждению [16, 17].

Учитывая возможности влияния на кишечную микробиоту и проницаемость кишечной стенки с помощью пребиотиков, пробиотиков и их комбинаций, этот путь воздействия на печень при НАЖБП представляется весьма перспективным, что подтверждается рядом метаанализов [10–13]. Несмотря на разнородность проведенных исследований и многообразие использовавшихся средств, в целом можно заключить, что препараты этих групп могут уменьшать стеатоз печени, уровень печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрасфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза), глюкозы и холестерина липопротеидов низкой плотности, выраженность инсулинорезистентности.

Важным компонентом действия этих препаратов является способность влиять на изменение спектра желчных кислот и выработку масляной кислоты (бутирата) микрофлорой, которые могут оказывать значительное воздействие на множество метаболических факторов [18]. Благотворное влияние пребиотиков на микрофлору сопровождается нормализацией конверсии первичных желчных кислот во вторичные, которая снижена при НАЖБП. Это важно, так как вторичные желчные кислоты могут стимулировать фарнезоидные Х-рецепторы (FXR),

уменьшая липогенез и активировать рецептор 5 белка Takeda, ассоциированный с G-белком (TGR5), опосредуя увеличение расхода энергии и повышение чувствительности к инсулину [19]. Образующийся под влиянием пребиотиков бутират играет ключевую роль в благоприятном воздействии на состояние кишечной микробиоты [20]. Как локально, так и после попадания в системный кровоток он может уменьшать воспаление через различные молекулярные механизмы, такие как активация противовоспалительных Т-регуляторных клеток, ингибирование множественных сигнальных путей и повышение чувствительности к инсулину [21, 22].

ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ И ЭНТЕРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ КИШЕЧНИКА

Лактитол – один из наиболее интересных препаратов, оказывающих влияние на пейзаж кишечной микробиоты. Он представляет собой продукт каталитического гидрирования лактозы – 4-O-β-D-галактопиранозил-D-глюцитол. Благодаря сладкому вкусу лактитол нашел применение в качестве функционального ингредиента в различных пищевых продуктах для замены сахарозы, используется в средствах для ухода за полостью рта, где он может помочь снизить риск кариеса зубов, обладает свойствами достаточно избирательно увеличивать количество лакто- и бифидобактерий, применяется как гипоаммониемический препарат у больных печеночной энцефалопатией [23]. Однако многочисленные плейотропные свойства лактитола в совокупности с его уникальными физико-химическими особенностями позволяют рассматривать его и в качестве метаболического корректора.

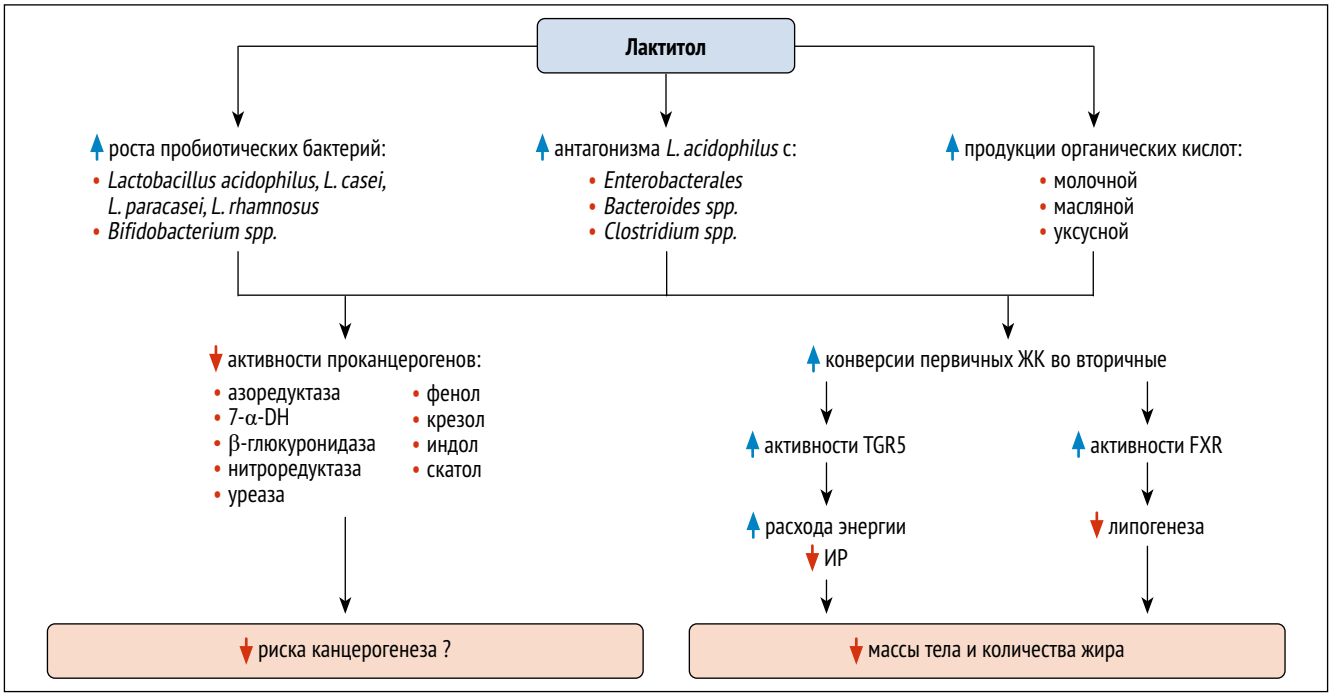
Интересно отметить, что определенные метаболические эффекты лактитола напоминают аналогичные у пищевых волокон: он не гидролизуется, не всасывается в желудке и тонкой кишке, ферментируется в толстой кишке сахаролитической микрофлорой с образованием коротко-цепочечных жирных кислот (КЦЖК, в том числе бутирата) и способствует росту биомассы бактерий (*рис. 1*) [24–26].

Лактитол способен существенно уменьшать активность некоторых бактериальных проканцерогенных ферментов (азоредуктаза, 7-α-дегидроксилаза, β-глюкуронидаза, нитроредуктаза и уреаза) и метаболитов (фенол, крезол, индол и скатол) [27].

Наряду с хорошо известным гипоаммониемическим действием лактитол также способен снижать повреждение структур кишечного барьера, предотвращая избыточное попадание не только аммиака, но и провоспалительных антигенов кишечной микрофлоры в печень [28]. Вероятно, этот эффект может реализовываться опосредованно через стимуляцию рецептора жирных кислот 2 (FFAR2, GPR43) образующимися КЦЖК, в результате чего запускается увеличение продукции глюкагоноподобного пептида (ГПП) 2-го типа. Этот гормон обладает способностью регулировать пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток кишечного эпителия, повышает число ворсинок в кишечнике и поддерживает его проницаемость [29, 30]. В результате уменьшается проникновение бактериальных липополисахаридов в кровь, снижается исходящая из кишечника провоспалительная нагрузка на печень и иммунную систему, подавляется воспаление в печени [28].

Наконец, нельзя не отметить еще одно очень важное свойство лактитола – его сладкий вкус, который очень напоминает вкусовые характеристики сахарозы, но обладает низким гликемическим индексом, равным 2,3

Рисунок 1. Биологические эффекты влияния лактитола на пейзаж кишечной микробиоты
Figure 1. Biological effects of lactitol on the gut microbiota landscape



7-α-DH – 7-α-дегидрогеназа; ЖК – желчные кислоты; TGR5 – рецептор 5 белка Takeda, ассоциированный с G-белком; FXR – фарнезоидный Х-рецептор; ИР – инсулинорезистентность.

(у глюкозы – 100, у сахарозы – 68,5), что позволяет рассматривать его в том числе как средство снижения потребления простых углеводов [31–33]. Очень интересными и потенциально важными представляются особенности взаимодействия лактитола со вкусовыми рецепторами сладкого вкуса, которые представляют собой димер из двух рецепторов – TAS1R2 (taste 1 receptor member 2) и TAS1R3. Эти рецепторы располагаются не только в органах вкуса, но также экспрессируются и играют существенную роль во многих других тканях: в желудке, тонкой кишке, поджелудочной железе, жировой ткани и толстой кишке [34]. Так, очевидно, TAS1R2/TAS1R3 вовлечены в определение уровня глюкозы и регуляцию высвобождения инсулина [35], а через TAS1R3 регулируется секреция двух инкретинов – ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида [36]. Кроме того, экспрессия рецептора сладкого вкуса была обнаружена в сердце, головном мозге, мочевом пузыре, носовом респираторном эпителии и почках, однако его роль там не ясна [37]. Это позволяет предполагать, что рецептор сладкого вкуса может быть новой потенциальной терапевтической мишенью для лечения связанных с ним метаболических заболеваний, таких как диабет, НАЖБП и гиперлипидемия [38].

В настоящее время на рынке представлено несколько некалорийных подсластителей, отличающихся своими физико-химическими и органолептическими свойствами. Однако для некоторых из них характерен горьковатый привкус (из-за сопутствующей активации TAS2Rs-рецепторов горького вкуса). Кроме того, высказываются опасения относительно избыточной стимуляции подсластителями рецепторов сладкого вкуса во многих других тканях, помимо ротовой полости. И хотя существует очень мало исследований на людях, в которых оценивалось влияние искусственных подсластителей на развитие НАЖБП, и на сегодняшний день нет достаточных доказательств, что они могут оказывать негативное влияние на этот процесс [39], тем не менее полностью исключить его нельзя [40, 41].

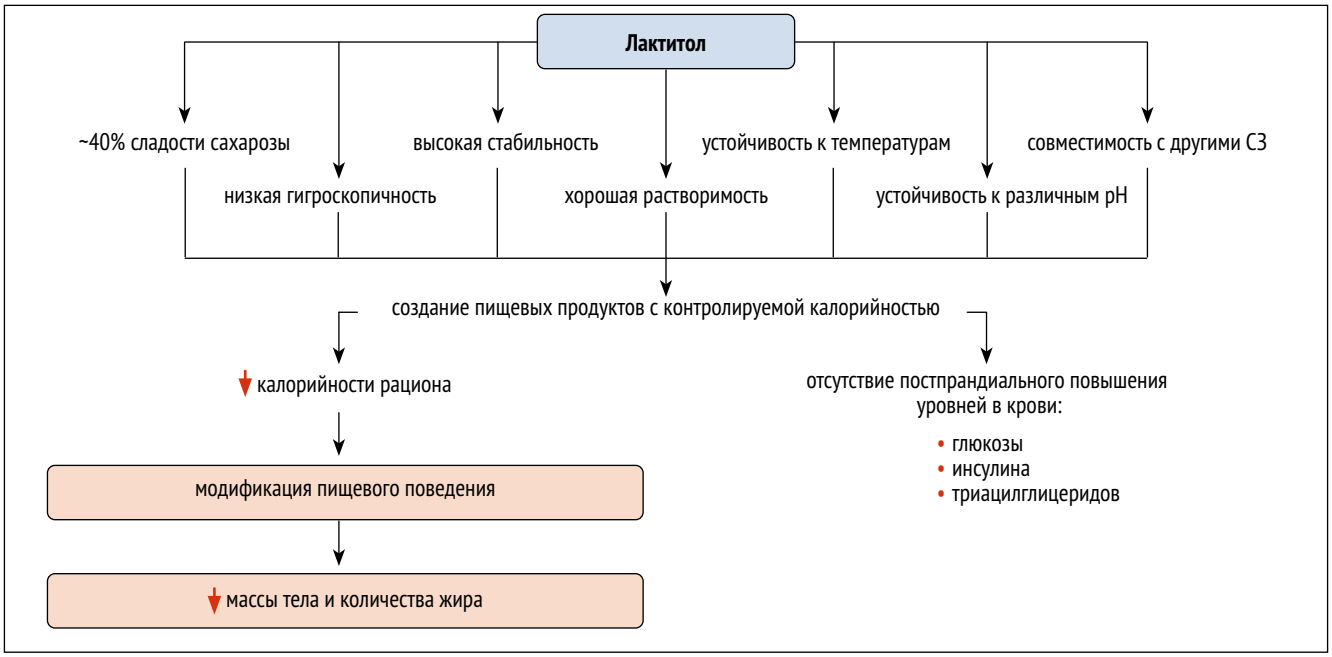
В связи с этим привлекают внимание подсластители, которые не обладают выраженным стимулирующим действием на TAS1Rs-рецепторы, не всасываются и метаболизируются микробиотой кишечника с образованием потенциально благоприятно влияющих метаболитов. Так, в отличие от классических мощных стимуляторов обоих рецепторов, таких как сахароза и фруктоза, лактитол (как и мальтитол), по-видимому, стимулируют преимущественно только TAS1R2-рецепторы [42]. Помимо этого, он имеет очень низкую биодоступность и метаболизируется с образованием КЦЖК, обладающих пребиотическим действием, а также, в отличие от натуральных сахаров, его использование (как и других сахарозаменителей), не приводит к избыточной активации системы вознаграждения мозга, например дофаминергических областей среднего мозга и полосатого тела [31, 43].

Кроме того, нельзя не отметить технологические особенности лактитола, выгодно отличающие его от других сахарозаменителей: он не разрушается при высокой температуре, низких значениях pH, не гигроскопичен (это позволяет сохранять изделиям из него хрусткость), благодаря чему может использоваться как в пищевой промышленности, так и в быту (*рис. 2*).

Лактитол может служить хорошим инструментом в комплексном лечении пациентов с НАЖБП. Клинические исследования продемонстрировали, что у здоровых мужчин, не страдающих ожирением, метаболический ответ на лактитол (25 г) соответствует меньшему ($P < 0,02$) повышению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови по сравнению с приемом глюкозы [44].

В исследовательской работе Y. Shimomura et al. [32] изучали влияние лактитола и полидекстрозы (пребиотическое

● ***Рисунок 2.*** Органолептические и физико-химические особенности лактитола
● ***Figure 2.*** Organoleptic and physicochemical characteristics of lactitol



СЗ – сахарозаменители.

волокно и низкокалорийный пищевой наполнитель) на уровень глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме крови. Одна часть этой работы была выполнена у людей, вторая – на экспериментальных животных. В часть исследования у людей включались здоровые добровольцы – мужчины в возрасте 21–23 лет. В день эксперимента они съедали 46 г обычного шоколада или шоколада без сахара (с лактитолом и полидекстрозой). Дизайн был перекрестным, все участники получали как обычный шоколад, так и шоколад без сахара с интервалом в 1 нед. Было показано, что лактитол и полидекстроза практически не оказывали влияния на уровни инсулина и глюкозы в плазме, в отличие от обычного шоколада (*рис. 3*).

Шоколад – это богатый жиром продукт, обе его формы в данном исследовании содержали 35% этого компонента. Шоколад без сахара, в отличие от обычного шоколада, практически не оказывал влияния на уровень триглицеридов в крови (*рис. 4*), что можно отнести к важному свойству лактитола и полидекстрозы – уменьшать доступность поступающих с пищей жиров для системного использования.

Вторая часть работы была выполнена на животных (крысы) для понимания механизма снижения уровня триглицеридов после употребления в пищу шоколада без сахара. Для этого животным вводилась жировая эмульсия с обычным сахаром и без сахара (он был заменен лактитолом и полидекстрозой). Изменения в концентрации постпрандиальной глюкозы, инсулина и триглицеридов были аналогичны результатам, полученным у людей. Помимо этого, у животных измерялось количество жировой эмульсии в разных сегментах тонкой кишки через 120 мин после ее введения, и было показано, что транзит кишечного содержимого ускорялся при приеме лактитола и полидекстрозы, что уменьшало возможность для всасывания триглицеридов.

Эти сведения дают основание для применения лактитола в лечении НАЖБП и ассоциированных с ней ожирения и СД2, учитывая, что он не повышает концентрацию глюкозы, инсулина и триглицеридов.

Большое внимание в последние годы уделяется инкретинам – гормонам, которые продуцируются расположенными по всему желудочно-кишечному тракту энтероэндокринными клетками. Инкретины и их аналоги рассматриваются в качестве фармакологических препаратов для лечения СД2, ожирения, изучаются их прямые и опосредованные гепатотропные эффекты, примером могут служить агонисты ГПП-1 лираглутид и семаглутид.

Лактитол ярко продемонстрировал способность повышать постпрандиальные уровни ГПП-1 в эксперименте у животных и менее выраженно – у людей [45]. Тем не менее этот компонент механизма действия препарата представляется очень важным, так как под влиянием ГПП-1 происходит замедление эвакуации из желудка и подавление аппетита, уменьшается гипергликемия и реализуется органопротекция (*рис. 5*) [46].

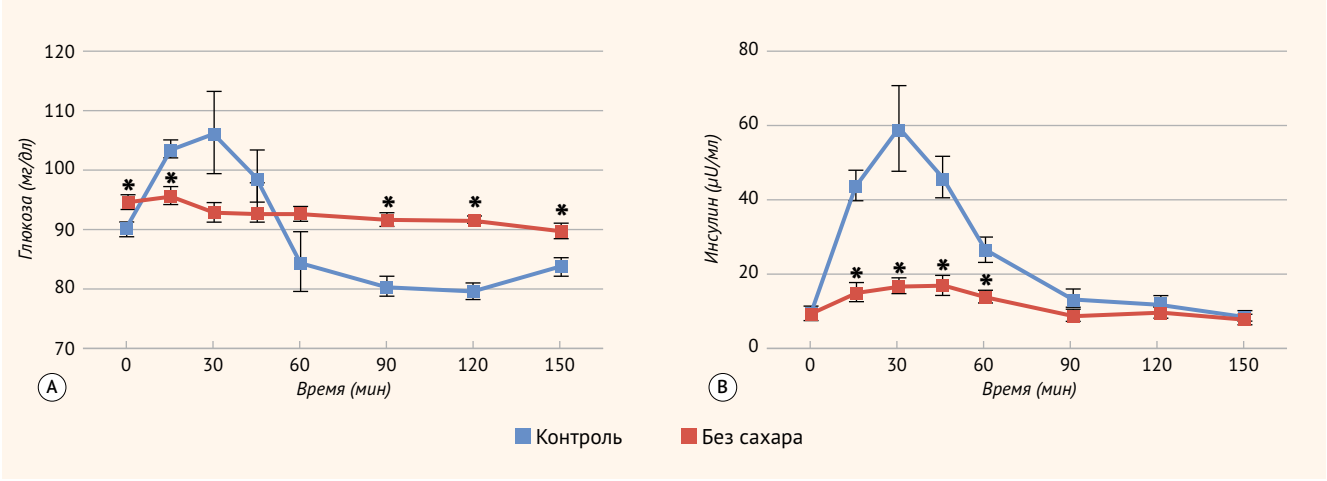
Интерес также представляет пептид тирозин-тирозин (PYY), который обладает способностью подавлять аппетит, задерживать эвакуацию пищи из желудка, а также приводить к снижению массы тела, что доказано как на экспериментальных животных, так и у людей, и имеет потенциал использования при ожирении и СД2 [47, 48].

Прием натощак 20 г лактитола здоровыми добровольцами способствует поддержанию в течение 5 ч повышенного уровня гастроинтестинального гормона PYY в крови [45]. Очевидно, это действие обусловлено образованием в ходе метаболизма кишечной микробиотой КЦЖК, которые стимулируют специфические рецепторы жирных кислот 2 (FFAR2, GPR43), что сопровождается увеличением продукции PYY энтероэндокринными L-клетками кишечника и приводит к замедлению опорожнения желудка, активации центра насыщения и подавлению центра голода в гипоталамусе, уменьшению аппетита и снижению инсулинорезистентности. Это свойство может иметь важное значение при применении у пациентов с НАЖБП и ожирением / избыточной массой тела.

В доклинических исследования продемонстрирована способность лактитола уменьшать массу тела и количество жира в организме [45, 49]. Так, курс лактитола (2 г в сутки в течение 8 дней) улучшал постпрандиальный гликемический индекс крыс на диете с высоким содержанием жиров,

● ***Рисунок 3.*** Уровни постпрандиальной глюкозы (A) и инсулина (B) после употребления в пищу обычного шоколада и шоколада без сахара

● ***Figure 3.*** Postprandial glucose (A) and insulin (B) levels after eating regular and sugar-free chocolate

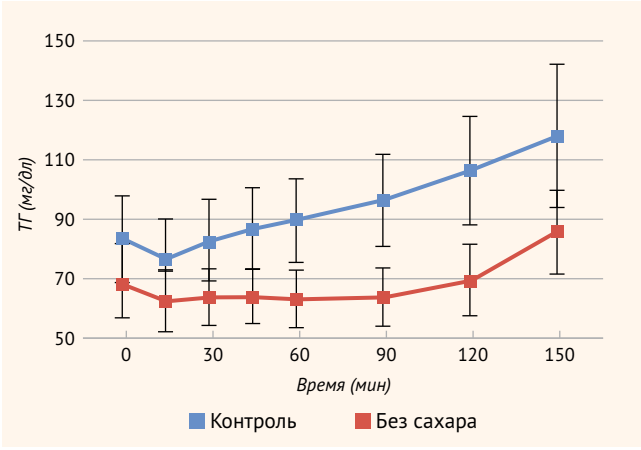


снижал среднюю массу тела, уровни инсулина и триглицеридов [50]. Помимо метаболических эффектов, это может быть связано с тем, что использование вместо столового сахара лактитола снижает поступление пищевой энергии. Соответственно, для обеспечения организма энергией для поддержания энергетического равновесия 1 кДж метаболизируемой энергии лактита, вероятно, дает на 60% меньше, чем 1 кДж метаболизируемой энергии сахарозы [51]. Таким образом, для покрытия формирующегося дефицита энергии организму необходимо мобилизовывать ее из доступных источников, например, жировых депо, что и приводит к снижению массы тела.

У пациентов с НАЖБП эффективность, безопасность и переносимость лактитола оценивались в рамках 120-дневного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 139 пациентов. Было показано, что добавление лактитола по 6 г 2 раза в сутки к мероприятиям по коррекции образа жизни повышают их эффективность, позволяя достичь к 3-му месяцу исследования статистически более значимого снижения уровня АЛТ и повышения соотношения АСТ/АЛТ по сравнению с контролем, сохранявшихся до окончания исследования[2].

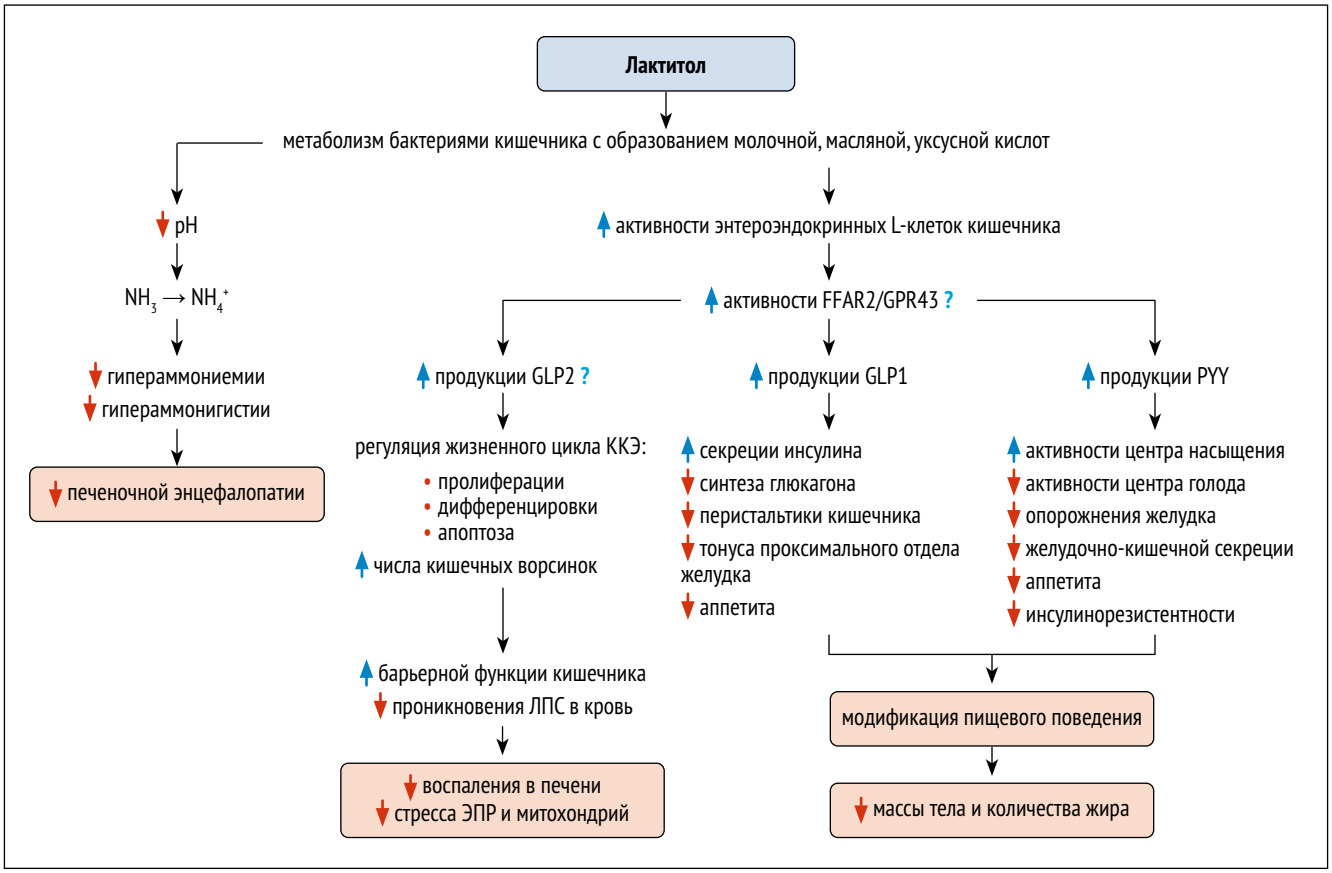
Наконец, следует отметить, что лактитол, по-видимому, с успехом может комбинироваться с другими средствами лечения НАЖБП. Такая тактика может быть вполне оправдана с целью воздействия на различные патогенетические звенья заболевания, а также у коморбидных пациентов [52]. Так, в экспериментальном исследовании на модели неалкогольного стеатогепатита добавление

Рисунок 4. Концентрация триглицеридов в крови после употребления в пищу обычного шоколада и шоколада без сахара
Figure 4. Blood triglyceride concentrations after eating regular and sugar-free chocolate



[2] Многоцентровое, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности, безопасности и переносимости препарата Экспортал® порошок для приготовления раствора для приема внутрь (АО «Валента Фарм», Россия) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Протокол №ЭКС-01-11-2019. Режим доступа: https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/10991.

Рисунок 5. Некоторые биологические эффекты лактитола, основанные на действии его метаболитов на энтероэндокринные клетки кишечника
Figure 5. Certain biological effects of lactitol based on its metabolite action on gut enteroendocrine cells



FFAR2/GPR43 – рецептор жирных кислот 2; GLP – глюкагоноподобный пептид; PYY – пептид тирозин-тирозин; ККЭ – клетки кишечного эпителия; ЛПС – липополисахариды; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

лактитола к пробиотику позволяло добиться большего регулирования массы тела и постпрандиального метаболизма (особенно через влияние на уровень триглицеридов). Кроме того, лактитол значительно повышал уровень гормона PYY и снижал уровень инсулина в крови [50]. Одновременно благодаря умеренной сладости лактитол можно сочетать с другими низкокалорийными подсластителями, широко используемыми в современных низкокалорийных продуктах без сахара, такими как ацесульфам К, аспартам и сахарин [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные плейотропные свойства лактитола в совокупности с его уникальными физико-химическими особенностями позволяют рассматривать его в качестве метаболического корректора и применять в лечении заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни.

Доклинические и клиническое исследования демонстрируют его потенциал в лечении ожирения, СД2 и НАЖБП за счет способности влиять на пейзаж кишечной микробиоты, стимулировать выработку определенных инкретинов (ГПП-1 и PYY), уменьшать поступление пищевой энергии, профилактировать постпрандиальную гипергликемию и гипертриглицеридемию. Большую ценность представляет хороший профиль безопасности препарата. Ожидаются дальнейшие клинические исследования лактитола у пациентов с заболеваниями, в основе которых лежит метаболическая дисфункция.

Поступила / Received 15.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2024
Принята в печать / Accepted 04.04.2024

Список литературы / References

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–1835. https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323.
2. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356.
Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaya EV, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356.
3. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123–133. https://doi.org/10.1002/hep.29466.
4. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 2017;37(7):936–949. https://doi.org/10.1111/liv.13435.
5. 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. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(2):216–253. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363.
6. Cheng S, Ge J, Zhao C, Le S, Yang Y, Ke D et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):15952. https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x.
7. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–152. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023.
8. Buzzetti E, Linden A, Best LM, Madden AM, Roberts D, Chase TJG et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD013156. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013156.pub2.
9. Aveyard P, Lewis A, Tearne S, Hood K, Christian-Brown A, Adab P et al. Screening and brief intervention for obesity in primary care: a parallel, two-arm, randomised trial. *Lancet.* 2016;388(10059):2492–2500. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31893-1.
10. Loman BR, Hernández-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2018;76(11):822–839. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy031.
11. Jin H, Xu X, Pang B, Yang R, Sun H, Jiang C et al. Probiotic and prebiotic interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Benef Microbes.* 2021;12(6):517–529. https://doi.org/10.3920/BM2020.0183.
12. Li S, Liu J, Wang Z, Duan F, Jia Z, Chen X, Li S. The promising role of probiotics/prebiotics/synbiotics in energy metabolism biomarkers in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:862266. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.862266.
13. Rong L, Ch'ng D, Jia P, Tsoi KKF, Wong SH, Sung JJY. Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(10):1682–1694. https://doi.org/10.1111/jgh.16256.
14. Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:221–251. https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.042308.113344.
15. Fairfield CJ, Drake TM, Pius R, Bretherick AD, Campbell A, Clark DW et al. Genome-Wide Association Study of NAFLD Using Electronic Health Records. *Hepatol Commun.* 2022;6(2):297–308. https://doi.org/10.1002/hep4.1805.
16. Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut.* 2006;55(3):415–424. https://doi.org/10.1136/gut.2005.071118.
17. Kremer M, Hines IN, Milton RJ, Wheeler MD. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology.* 2006;44(1):216–227. https://doi.org/10.1002/hep.21221.
18. Chen J, Vitetta L. Bile acids and butyrate in the effects of probiotics/synbiotics on nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(11):1475–1476. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001506.
19. Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):2713–2720. https://doi.org/10.1002/jcb.27635.
20. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Võsa U et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet.* 2019;51(4):600–605. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x.
21. Chen J, Zhao KN, Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients.* 2019;11(5):1026. https://doi.org/10.3390/nu11051026.
22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Максимов ВА, Громов АН, Рудаков КВ. Систематический анализ исследований лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(2):131–142. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142.
Gromova OA, Torshin IYu, Maximov VA, Gromov AN, Rudakov KV. Systematic analysis of lactitol studies. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(2):131–142. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142.
23. Drakoularakou A, Hasselwander O, Edinburgh M, Ouwehand AC. Lactitol, an emerging prebiotic: functional properties with a focus on digestive health. *Food Science & Technology Bulletin Functional Foods.* 2007;3(7):71–80. Available at: https://www.atopona.cz/wp-content/uploads/2020/06/ATO-050-Lactitol-an-emerging-prebiotic-Functional-properties-with-a-focus-on-digestive-health.pdf.
24. Piva A, Panciroli A, Meola E, Formigoni A. Lactitol enhances short-chain fatty acid and gas production by swine cecal microflora to a greater extent

when fermenting low rather than high fiber diets. *J Nutr.* 1996;126(1):280–289. https://doi.org/10.1093/jn/126.1.280.
25. Mäkivuokko H, Forssten S, Saarinen M, Ouwehand A, Rautonen N. Synbiotic effects of lactitol and Lactobacillus acidophilus NCFM™ in a semi-continuous colon fermentation model. *Benef Microbes.* 2010;1(2):131–137. https://doi.org/10.3920/BM2009.0033.
26. Finney M, Smullen J, Foster HA, Brokx S, Storey DM. Effects of low doses of lactitol on faecal microflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomology. *Eur J Nutr.* 2007;46(6):307–314. https://doi.org/10.1007/s00394-007-0666-7.
27. Ballongue J, Schumann C, Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997;222:41–44. https://doi.org/10.1080/00365521.1997.11720716.
28. Chen C, Li L, Wu Z, Chen H, Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect.* 2007;54(1):98–102. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.013.
29. Демидова ТЮ, Лобанова КГ, Ойноткинова ОШ. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(3):299–306. https://doi.org/10.14341/omet12457.
Demidova TYu, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabolism.* 2020;17(3):299–306. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12457.
30. Kim ER, Park JS, Kim JH, Oh JY, Oh IJ, Choi DH et al. A GLP-1/GLP-2 receptor dual agonist to treat NASH: Targeting the gut-liver axis and microbiome. *Hepatology.* 2022;75(6):1523–1538. https://doi.org/10.1002/hep.32235.
31. Msomi NZ, Erukainure OL, Islam MS. Suitability of sugar alcohols as antidiabetic supplements: A review. *J Food Drug Anal.* 2021;29(1):1. https://doi.org/10.38212/2224-6614.3107.
32. Shimomura Y, Maeda K, Nagasaki M, Matsuo Y, Murakami T, Bajotto G et al. Attenuated response of the serum triglyceride concentration to ingestion of a chocolate containing polydextrose and lactitol in place of sugar. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005;69(10):1819–1823. https://doi.org/10.1271/bbb.69.1819.
33. Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:1–8. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.004.
34. Yang L, Cui M, Liu B. Current Progress in Understanding the Structure and Function of Sweet Taste Receptor. *J Mol Neurosci.* 2021;71(2):234–244. https://doi.org/10.1007/s12031-020-01642-4.
35. Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T et al. Disordered control of intestinal sweet taste receptor expression and glucose absorption in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(10):3532–3541. https://doi.org/10.2337/db13-0581.
36. Ohtsu Y, Nakagawa Y, Nagasawa M, Takeda S, Arakawa H, Kojima I. Diverse signaling systems activated by the sweet taste receptor in human GLP-1-secreting cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 25;394(1-2):70–79. https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.07.004.
37. Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(4):379–385. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000058.
38. Подгорнова НМ, Петров СМ. Новые представления о восприятии сладкого вкуса. *Сахар.* 2023;(12):23–28. https://doi.org/10.24412/2413-5518-2023-12-23-28.
Podgornova NM, Petrov SM. New ideas about the perception of sweet taste. *Sakhar.* 2023;(12):23–28. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2413-5518-2023-12-23-28.
39. Park WY, Yiannakou I, Petersen JM, Hoffmann U, Ma J, Long MT. Sugar-Sweetened Beverage, Diet Soda, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Over 6 Years: The Framingham Heart Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2524–2532.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.001.
40. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15596–15601. https://doi.org/10.1073/pnas.242407999.
41. Kakleas K, Christodouli F, Karavanaki K. Nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, and sweeteners: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(2):83–93. https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1740588.
42. Mahalapbutr P, Lee VS, Rungrotmongkol T. Binding Hotspot and Activation Mechanism of Maltitol and Lactitol toward the Human Sweet Taste Receptor. *J Agric Food Chem.* 2020;68(30):7974–7983. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02580.
43. Von Molitor E, Riedel K, Krohn M, Hafner M, Rudolf R, Cesetti T. Sweet Taste Is Complex: Signaling Cascades and Circuits Involved in Sweet Sensation. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:667709. https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709.
44. Natah SS, Hussien KR, Tuominen JA, Koivisto VA. Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(4):947–950. https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.947.
45. Gee JM, Johnson IT. Dietary lactitol fermentation increases circulating peptide YY and glucagon-like peptide-1 in rats and humans. *Nutrition.* 2005;21(10):1036–1043. https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.03.002.
46. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(2):179–191. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00338-7.
47. Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes. *Peptides.* 2018;100:269–274. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.005.
48. Chen W, Binbin G, Lidan S, Qiang Z, Jing H. Evolution of peptide YY analogs for the management of type 2 diabetes and obesity. *Bioorg Chem.* 2023;140:106808. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106808.
49. Islam MS, Nishiyama A, Sakaguchi E. Sorbitol and lactitol reduce body fat and toxic ammonia levels in rats. *Nutr Res.* 2007;27(7):440–447. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.04.019.
50. Olli K, Saarinen MT, Forssten SD, Madetoja M, Herzig KH, Tiihonen K. Independent and Combined Effects of Lactitol, Polydextrose, and Bacteroides thetaiotaomicron on Postprandial Metabolism and Body Weight in Rats Fed a High-Fat Diet. *Front Nutr.* 2016;3:15. https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00015.
51. Van Es AJ, De Groot L, Vogt JE. Energy balances of eight volunteers fed on diets supplemented with either lactitol or saccharose. *Br J Nutr.* 1986;56(3):545–554. https://doi.org/10.1079/bjn19860135.
52. Оковитый СВ, Райхельсон КЛ, Приходько ВА. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;(7):5–20. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
Okovityi SV, Raikhelson KL, Prikhodko VA. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(7):5–20. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
53. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev.* 2003;16(2):163–191. https://doi.org/10.1079/NRR200371.

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:

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

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; sergey.okovity@pharminnotech.com

Information about the authors:

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

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; sergey.okovity@pharminnotech.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-198

Оригинальная статья / Original article

Полиморфизм генов маркеров апоптоза в крови у коренных жителей с раком желудка в Республике Тыва

В.В. Цуканов[1]✉, gastro@impn.ru, **А.В. Васютин[1], М.В. Смольникова[1], С.Х. Хирлиг-оол[2], Э.В. Каспаров[1], Ю.Л. Тонких[1]**

[1] 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

[2] Республиканский онкологический диспансер; 667007, Россия, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 161

Резюме

Введение. Россия находится среди лидеров по заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ). Особенно аномально высокой является заболеваемость РЖ в Республике Тыве. В настоящее время наблюдается интерес к исследованиям генетических факторов при различных видах онкологических заболеваний. Но для РЖ таких исследований недостаточно.

Цель. Исследовать полиморфизм генов маркеров апоптоза *CASP9* (rs1052576), *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767) в крови у коренных жителей с РЖ в Республике Тыва.

Материалы и методы. Было обследовано 107 тувинцев (47 человек с РЖ и 60 человек контрольной группы). Диагноз «РЖ» устанавливался на основании комплексного лабораторного, инструментального и морфологического обследования специалистами-онкологами на базе Республиканского онкологического диспансера. Генотипирование полиморфизмов rs1052576 гена *CASP9*, rs2234767 гена *FAS/APO-1*, rs1042522 гена *TP53* произведено у всех 47 пациентов с РЖ и у 60 человек контрольной группы методом полимеразной цепной реакции из образцов ДНК, выделенных из венозной крови.

Результаты. У больных РЖ в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы чаще регистрировался мутантный аллель G (44,7% против 27,5%; p = 0,01) и гомозиготный генотип GG (23,4% против 6,7%; p = 0,03) полиморфизма rs1042522 *TP53*, а также мутантный аллель A (57,4% против 32,5%; p < 0,001) и гомозиготный генотип AA (31,9% против 15,0%; p = 0,05) полиморфизма rs2234767 *FAS/APO-1*. Частота различных генотипов и аллелей полиморфизма rs1052576 *CASP9* не имела достоверных отличий у больных РЖ и здоровых лиц.

Выводы. На основании этих результатов можно предположить, что аллель A rs2234767 *FAS/APO-1* и нарушение антионкогенной функции белка p53, продуцируемого аллелем G rs1042522 гена *TP53,* ассоциированы с РЖ и могут быть использованы в качестве маркеров для определения повышенного риска в популяции коренных жителей Республики Тыва.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, *TP53*, *FAS/APO-1*, *CASP9*, ПЦР, генотипирование

Для цитирования: Цуканов ВВ, Васютин АВ, Смольникова МВ, Хирлиг-оол СХ, Каспаров ЭВ, Тонких ЮЛ. Полиморфизм генов маркеров апоптоза в крови у коренных жителей с раком желудка в республике Тыва. *Медицинский совет*. 2024;18(8):170–175. https://doi.org/10.21518/ms2024-198.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphism of apoptosis marker genes in the blood of indigenous people with gastric cancer in the Republic of Tyva

Vladislav V. Tsukanov[1]✉, Alexander V. Vasyutin[1], Marina V. Smolnikova[1], Salbak Kh. Hirlig-ool[2], Edward V. Kasparov[1], Julia L. Tonkikh[1]

[1] Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

[2] Republican Oncology Dispensary; 161, Oyun Kursedi St., Kyzyl, 667007, Russia

Abstract

Introduction. Russia is among the leaders in incidence and mortality from gastric cancer (GC). The incidence of gastric cancer in the Republic of Tyva is especially abnormally high. Currently, there is interest in studying genetic factors in various types of cancer. But for GC, such research is not enough.

Aim. To study the polymorphism of the apoptosis marker genes *CASP9* (rs1052576), *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767) in the blood of indigenous people with GC in the Republic of Tyva.

Materials and methods. 107 Tuvinians were examined (47 people with GC and 60 persons in the control group). The diagnosis of GC was established on the basis of a comprehensive laboratory, instrumental and morphological examination by oncologists at the Republican Oncology Dispensary. Genotyping of polymorphisms rs1052576 *CASP9*, rs2234767 *FAS/APO-1* and rs1042522 *TP53* was carried out in all 47 patients with GC and in 60 people in the control group using the polymerase chain reaction method from DNA samples isolated from venous blood.

© Цуканов ВВ, Васютин АВ, Смольникова МВ, Хирлиг-оол СХ, Каспаров ЭВ, Тонких ЮЛ, 2024

Results. In patients with GC, compared with healthy individuals, the mutant allele G (44.7% versus 27.5%; p = 0.01) and the homozygous genotype GG (23.4% versus 6.7%; p = 0.03) of polymorphism rs1042522 *TP53*, as well as mutant allele A (57.4% versus 32.5%; p < 0.001) and homozygous genotype AA (31.9% versus 15.0%; p = 0.05) of polymorphism rs2234767 *FAS/APO-1* were more often registered among indigenous inhabitants of the Republic of Tyva. The frequency of various genotypes and alleles of the polymorphism rs1052576 *CASP9* did not differ significantly between patients with GC and healthy individuals.
Conclusion. Based on these results, it can be assumed that the A allele of rs2234767 *FAS/APO-1* and the disruption of the anti-oncogenic function of the p53 protein produced by the G allele of rs1042522 *TP53* are associated with GC and can be used as markers to determine increased risk in the population of indigenous residents of the Republic of Tyva.

Keywords: single nucleotide polymorphism, *TP53*, *FAS/APO-1*, *CASP9*, PCR, genotyping

For citation: Tsukanov VV, Vasyutin AV, Smolnikova MV, Hirlig-ool SKh, Kasparov EV, Tonkikh Ju.L. Polymorphism of apoptosis marker genes in the blood of indigenous people with gastric cancer in the Republic of Tyva. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):170–175. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-198.

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

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности населения. Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по распространенности и 4-е – по смертности среди онкологических заболеваний в мире [1]. По итогам изучения статистических показателей в 36 странах, заболеваемость РЖ у мужчин в Восточной Европе колеблется от 14,4 до 17,9 на 100 тыс. населения, у женщин – от 7,3 до 9,5 на 100 тыс. населения. Смертность от РЖ в России является высокой и составляет в настоящее время 6,8 на 100 тыс. населения [2]. В работе, опубликованной известными авторами из США в 2023 г., заболеваемость РЖ для мужчин и женщин в Восточной Европе, России и Восточной Азии превышает 12,8 на 100 тыс. населения, а смертность населения в Восточной Европе и России колеблется от 7,2 до 10,1 на 100 тыс. населения [3]. В Республике Тыва заболеваемость РЖ, по данным на 2022 г., является аномально высокой и составляет 24,6 на 100 000 населения [4, 5].

В настоящее время наблюдается интерес к исследованиям генетических факторов при различных видах онкологических заболеваний, поскольку их можно использовать для выделения групп риска и разработки таргетной терапии. Имеются убедительные работы по изучению генетических аспектов в развитии рака молочной железы и гепатоцеллюлярной карциномы [6, 7]. Для рака желудка таких исследований недостаточно. Метаанализ, опубликованный в 2022 г. и включавший 65 исследований, показал высокую частоту мутаций в гене *TP53*, значимую частоту мутаций в генах *APC*, *KRAS* и *PIK3CA* при РЖ, а также наличие гиперэкспрессии *TP53* и *HER2/ERBB2* при кишечном типе РЖ [8]. Другой метаанализ показал ассоциацию мутаций в генах *TP53*, *PIK3CA*, *APC* и *ARID1A* с повышенным риском метастазирования РЖ [9]. Все вышеперечисленное обусловливает актуальность и высокую значимость исследований влияния генетических факторов на развитие РЖ в Республике Тыва.

Цель – исследовать полиморфизм генов маркеров апоптоза *CASP9* (rs1052576), *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767) в крови у коренных жителей с раком желудка в Республике Тыва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнялись среди коренных жителей Республики Тыва. На базе ГБУЗ Республики Тыва «Республиканский онкологический диспансер» и ГБУЗ Республики Тыва «Кызылская ЦКБ» г. Кызыла осуществлен отбор пациентов с верифицированным диагнозом «Рак желудка» (РЖ), а также лиц контрольной группы, проходящих ежегодный профилактический осмотр и проживающих в г. Кызыл. Национальность населения определяли на основании списков, утвержденных местными органами правления. Всего обследовано 107 тувинцев, из них 47 человек с РЖ (34 мужчины, 13 женщин, средний возраст – 69,4 года) и 60 человек контрольной группы (39 мужчин, 21 женщина, средний возраст – 68,2 года).

Критерии включения: пациенты тувинской национальности в возрасте 18–60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в исследовании, которые обращались для диспансерного осмотра, либо им объективно был диагностирован РЖ. *Критерии исключения из исследования:* возраст моложе 18 лет и старше 60 лет, пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты с другими онкологическими заболеваниями, кроме РЖ, пациенты с туберкулезом, пациентки с беременностью, пациенты с острыми или выраженными обострениями хронических заболеваний различных органов и систем тяжелой степени, пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании, принадлежность к нетувинскому этносу.

Диагноз «РЖ» устанавливался на основании комплексного лабораторного, инструментального и морфологического обследования специалистами-онкологами на базе Республиканского онкологического диспансера.

Генетическое исследование было проведено у всех 47 пациентов с РЖ и у 60 человек контрольной группы. В качестве материала для исследования были использованы образцы ДНК, выделенные из венозной крови с помощью сорбентного метода. Генотипирование полиморфизмов rs1052576 гена *CASP9*, rs2234767 гена *FAS/APO-1*, rs1042522 гена *TP53* произведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специфических олигонуклеотидных

Таблица 1. Характеристика исследуемых полиморфизмов
Table 1. Characteristics of the studied polymorphisms

Полиморфизм и его локализация	Продукты амплификациии	
	Дикий аллель	Мутантный аллель
rs1052576 (экзон) *CASP9*	C	T
rs2234767 (промотор) *FAS/APO-1*	G	A
rs1042522 (экзон) *TP53*	C	G

Таблица 2. Частота генотипов полиморфизма rs1052576 гена *CASP9* у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы
Table 2. Frequency of rs1052576 *CASP9* polymorphism genotypes in patients with gastric cancer in comparison with healthy individuals among indigenous residents of the Republic of Tyva

Группы лиц, генотипы		Больные раком желудка, (n = 47)	Здоровые лица, (n = 60)	ОШ (ДИ); p
TT	Абс.,	17	17	1,43 (0,63–3,25); =0,51
	%	36,2	28,3	
CT	Абс.,	25	28	1,30 (0,60–2,79); =0,63
	%	53,2	46,7	
CC	Абс.,	5	15	0,36 (0,12–1,07); =0,1
	%	10,6	25,0	
Частота аллеля T, %		62,8	51,7	1,58 (0,91–2,73); =0,14
Частота аллеля C, %		37,2	48,3	0,63 (0,37–1,10); =0,14

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Таблица 3. Частота генотипов полиморфизма rs2234767 гена *FAS/APO-1* у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы
Table 3. Frequency of rs2234767 *FAS/APO-1* polymorphism genotypes in patients with gastric cancer in comparison with healthy individuals among indigenous residents of the Republic of Tyva

Группы лиц, генотипы		Больные раком желудка, (n = 47)	Здоровые лица, (n = 60)	ОШ (ДИ); p
GG	Абс.,	8	30	0,21 (0,08–0,51); <0,001
	%	17,0	50,0	
AG	Абс.,	24	21	1,94 (0,89–4,23); =0,14
	%	51,1	35,0	
AA	Абс.,	15	9	2,66 (1,04–6,78); =0,05
	%	31,9	15,0	
Частота аллеля G, %		42,6	67,5	0,36 (0,20–0,62); <0,001
Частота аллеля A, %		57,4	32,5	2,80 (1,60–4,91); <0,001

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

праймеров и флуоресцентно-меченых зондов TagMan (ООО «ДНК-синтез», Россия) на амплификаторе Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия). Характеристика исследуемых полиморфизмов показана в *табл. 1*.

Из расчета генотипирования 1 образца была приготовлена реакционная смесь объемом 25 мкл для каждого образца. Для полиморфизма rs1052576 гена *CASP9* использовался ПЦР-микс («Синтол», Россия), для полиморфизма rs2234767 гена *FAS/APO-1* и rs1042522 гена *TP53* использовалась реакционная смесь 5X qPCRmix-HS («Евроген», Россия). Последовательность используемых праймеров для rs1052576 *CASP9* была F: CCACCACGCAGCAGTCC, R: CCGTGCTTCTGGCTCACC; для rs2234767 *FAS/APO-1* F: CCATCCTCCTTATCCCACTTC, R: GCTTGTCTCTGTTCCACCTTT; для rs1042522 *TP53* F: GAAGCTCCCAGAATGCCA, R: CGGTGTAGGAGCTGCTGG. «Разгорание» только зонда FAM в канале FAM свидетельствует о наличии гомозиготы дикого типа, «разгорание» только зонда VIC в канале HEX/VIC – о наличии гомозиготы мутантного типа, «разгорание» зондов одновременно в двух каналах свидетельствует о наличии гетерозиготы.

Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №6 от 15.12.2021). Все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований и подписали информированные согласия на участие в обследованиях в соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией о проведении научных исследований.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft). Для определения достоверности различий качественных показателей применяли вычисление ОШ и 95% ДИ для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили частоту полиморфизмов генов *CASP9* (rs1052576), *FAS/APO-1* (rs2234767), *TP53* (rs1042522) в крови у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы.

Частота как различных генотипов, так и аллелей T и C полиморфизма rs1052576 *CASP9* не имела достоверных отличий у больных раком желудка и здоровых лиц (*табл. 2*). По всей видимости, целесообразно увеличить группу обследованных пациентов для суждения об ассоциации гена *CASP9* с раком желудка.

Исследуемый полиморфизм rs2234767 *FAS/APO-1* показал более высокую частоту мутантного аллеля A (57,4% против 32,5%; $p < 0,001$) и гомозигот AA (31,9% против 15,0%; $p = 0,05$), более низкую частоту дикого аллеля G (42,6% против 67,5%; $p < 0,001$) и гомозигот GG (17,0% против 50,0%; $p < 0,001$) у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами (*табл. 3*). Полученные данные позволяют предположить, что мутантный аллель A rs2234767 *FAS/APO-1* кодирует вариант FasR

с измененной функцией, что может увеличивать риск развития рака желудка.

У больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы чаще регистрировался мутантный аллель G (44,7% против 27,5%; p=0,01) и гомозиготный генотип GG (23,4% против 6,7%; p = 0,03) полиморфизма rs1042522 *TP53* (*табл. 4*). На основании этих результатов можно предположить нарушение антионкогенной функции белка p53, продуцируемого мутантным аллелем G rs1042522 *TP53*, в результате чего может повышаться риск развития рака желудка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *TP53* расположен на хромосоме 17 (17p13.1) и кодирует белок p53. p53 – это транскрипционный фактор, который может активировать экспрессию множества генов-мишеней и играет решающую роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и стабильности генетического аппарата. Накопленные данные показали, что p53 также регулирует клеточный метаболизм, ферроптоз, микроокружение опухоли, аутофагию и другие процессы, в результате чего подавляет канцерогенез. Зачастую его называют «стражем генома» [10]. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию определенных генов. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза. Таким образом, функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными [11].

● ***Таблица 4.*** Частота генотипов полиморфизма rs1042522 гена *TP53* у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами среди коренных жителей Республики Тывы
● ***Table 4.*** Frequency of rs1042522 *TP53* polymorphism genotypes in patients with gastric cancer in comparison with healthy individuals among indigenous residents of the Republic of Tyva

Группы лиц, генотипы		Больные раком желудка, (n = 47)	Здоровые лица, (n = 60)	ОШ (ДИ); p
CC	Абс.,	16	31	0,48 (0,22–1,06); =0,1
	%	34,0	51,7	
CG	Абс.,	20	25	1,04 (0,48–2,25); >0,9
	%	42,6	41,7	
GG	Абс.,	11	4	4,28 (1,26–14,47); =0,03
	%	23,4	6,7	
Частота аллеля C, %		55,3	72,5	0,47 (0,27–0,83); =0,01
Частота аллеля G, %		44,7	27,5	2,13 (1,20–3,77); =0,01

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Экспериментальная работа на мышах показала, что делеция гена *TP53* способствовала развитию дисплазии на фоне пищевых канцерогенов [12]. В метаанализе 21 исследования (4 330 пациентов) сверхэкспрессия p53 в тканях у пациентов с раком желудка была связана с плохим прогнозом с точки зрения общей выживаемости (p < 0,001) [13]. В обзоре китайских авторов было показано, что инфекция *Helicobacter pylori* может вызывать мутацию гена *TP53*, приводящую к деградации протеасом и посттранскрипционной модификации, что вместе с ингибированием экспрессия транскрипционных мишеней p53 приводит к чрезмерной пролиферации и нарушению апоптоза и в итоге увеличивает риск развития РЖ [14]. В то же время в бразильском исследовании было обнаружено, что полиморфизм rs368771578 гена *TP53* не был связан с риском развития РЖ [15]. Это свидетельствует об актуальности исследования влияния полиморфизмов гена *TP53* на канцерогенез в желудке в различных популяциях населения.

Ген *FAS/APO-1*, расположенный на длинном плече 10-й хромосомы (10q23.31) человека, кодирует Fas-рецептор (FasR), также известный как апоптозный антиген 1 (APO-1 или APT). FasR представляет собой т. н. рецептор смерти, расположенный на поверхности клеток, активация которого приводит к инициации апоптоза по рецептор-опосредованному пути [16]. Метаанализ 2012 г. заключил, что полиморфизмы *FAS* -1377G > A (rs2234767 *FAS/APO-1*) и *FASL* -844T > C могут быть связаны с риском развития рака желудка [17]. Однако китайское исследование 2010 г. показало, что полиморфизмы *FAS* -1377 G/A и *FASL* -844 T/C не были ассоциированы с риском развития кардиальной карциномы желудка, а полиморфизм *FAS* -670 A/G может снизить риск данного рака у курильщиков [18]. Недавнее исследование в Корее обнаружило ассоциацию генотипа AA полиморфизма rs6586161 гена *FAS/APO-1* с риском развития рака желудка (по сравнению с генотипом TT, ОШ = 1,95, 95% ДИ = 1,13-3,39) [19].

CASP9 – ген, локализованный на коротком плече (p-плече) 1-й хромосомы, который кодирует каспазу 9. Каспаза 9 играет важную роль в митохондриальном пути апоптоза, представляя узел протеазного каскада этой цепочки после сборки апоптосомы. После активации апоптосомой каспаза 9 стимулирует ряд других молекул (каспазы 3, 6, 7), что в конечном счете приводит к разрушению ядерной мембраны, фрагментации ДНК и апоптозу. Ее неапоптотические функции включают регуляцию клеточной дифференцировки и созревания, модулируют врожденный иммунитет, митохондриальный гомеостаз и аутофагию [20]. Несмотря на важные функции каспазы 9, в литературе не обнаружено работ по влиянию полиморфизма *CASP9* на канцерогенез в желудке.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы впервые изучили частоту полиморфизмов генов *TP53* (rs1042522), *FAS/APO-1* (rs2234767), *CASP9* (rs1052576) в крови у больных раком желудка

в сравнении со здоровыми лицами среди коренного населения (тувинцев) в Республике Тыва. Полиморфизмы генов rs2234767 *FAS/APO-1* и rs1042522 *TP53* показали более высокую частоту мутантных аллелей (A и G соответственно) и гомозиготных генотипов по данным аллелям у больных раком желудка в сравнении со здоровыми лицами. На основании этих результатов можно предположить, что аллель A rs2234767 *FAS/APO-1* и нарушение антионкогенной функции белка p53, продуцируемого аллелем G rs1042522 *TP53,* ассоциированы с патологией и могут быть использованы в качестве маркеров для определения повышенного риска в популяции коренных жителей Республики Тывы.

Поступила / Received 15.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2024
Принята в печать / Accepted 30.04.2024

Список литературы / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660.
2. Collatuzzo G, Santucci C, Malvezzi M, La Vecchia C, Boffetta P, Negri E. Trends in gastric cancer mortality 1990–2019 in 36 countries worldwide, with predictions to 2025, and incidence, overall and by subtype. *Cancer Med*. 2023;12(8):9912–9925. https://doi.org/10.1002/cam4.5685.
3. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):338–349. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00747-0.
4. Tsukanov VV, Butorin NN, Maady AS, Shtygasheva OV, Amelchugova OS, Tonkikh JL et al. Helicobacter pylori Infection, Intestinal Metaplasia, and Gastric Cancer Risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011;16(2):107–112. https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x.
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Лисичникова ИВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. Режим доступа: https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9uo6ajmjooxfl8m738lck2qzog7lza/zno_2022.pdf.
6. Rooney MM, Miller KN, Plichta JK. Genetics of Breast Cancer: Risk Models, Who to Test, and Management Options. *Surg Clin North Am*. 2023;103(1):35–47. https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.08.016.
7. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766–782. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.01.033.
8. Ghojazadeh M, Somi MH, Naseri A, Salehi-Pourmehr H, Hassannezhad S, Hajikamanaj Olia A et al. Systematic Review and Meta-analysis of TP53, HER2/ERBB2, KRAS, APC, and PIK3CA Genes Expression Pattern in Gastric Cancer. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14(3):335–345. https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.292.
9. Wang J, Shao X, Liu Y, Shi R, Yang B, Xiao J et al. Mutations of key driver genes in gastric cancer metastasis risk: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(9):963–972. https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1946394.
10. Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):92. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1.
11. Huang Y, Jiao Z, Fu Y, Hou Y, Sun J, Hu F et al. An overview of the functions of p53 and drugs acting either on wild- or mutant-type p53. *Eur J Med Chem*. 2024;265:116121. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116121.
12. Sethi NS, Kikuchi O, Duronio GN, Stachler MD, McFarland JM, Ferrer-Luna R et al. Early *TP53* alterations engage environmental exposures to promote gastric premalignancy in an integrative mouse model. *Nat Genet*. 2020;52(2):219–230. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0574-9.
13. Yildirim M, Kaya V, Demirpence O, Gunduz S, Bozcuk H. Prognostic significance of p53 in gastric cancer: a meta- analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(1):327–332. https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.1.327.
14. Li N, Xie C, Lu NH. p53, a potential predictor of Helicobacter pylori infection-associated gastric carcinogenesis? *Oncotarget*. 2016;7(40):66276–66286. https://doi.org/10.18632/oncotarget.11414.
15. Dantas RN, Souza AM, Herrero SST, Kassab P, Malheiros CA, Lima EM. Association between PSCA, TNF-α, PARP1 and TP53 Gene Polymorphisms and Gastric Cancer Susceptibility in the Brazilian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(1):43–48. https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.43.
16. Haymour L, Jean M, Smulski C, Legembre P. CD95 (Fas) and CD95L (FasL)-mediated non-canonical signaling pathways. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(6):189004. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189004.
17. Tian J, Pan F, Li J, Ma Y, Cen H, Pan HF et al. Association between the FAS/FASL polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(3):945–951. https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.3.945.
18. Zhou RM, Wang N, Chen ZF, Duan YN, Sun DL, Li Y. Polymorphisms in promoter region of FAS and FASL gene and risk of cardia gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3):555–561. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06116.x.
19. Kim HK, Kim SY, Kwak JH, Kim HJ. Glycemic Index, Glycemic Load, and FAS rs6586161 Polymorphism in Relation to Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients*. 2023;15(14):3238. https://doi.org/10.3390/nu15143238.
20. Avrutsky MI, Troy CM. Caspase-9: A Multimodal Therapeutic Target With Diverse Cellular Expression in Human Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:701301. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701301.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Цуканов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Цуканов**
Написание текста – **В.В. Цуканов, А.В. Васютин, М.В. Смольникова**
Сбор и обработка материала – **М.В. Смольникова, С.Х. Хирлиг-оол, Ю.Л. Тонких**
Обзор литературы – **А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких**
Анализ материала – **Э.В. Каспаров**
Статистическая обработка – **А.В. Васютин**
Редактирование – **В.В. Цуканов, М.В. Смольникова, Э.В. Каспаров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Цуканов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladislav V. Tsukanov**
Study concept and design – **Vladislav V. Tsukanov**
Text development – **Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Marina V. Smolnikova**
Collection and processing of material –**Marina V. Smolnikova, Salbak Kh. Hirlig-ool, Julia L. Tonkikh**
Literature review – **Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh**
Material analysis – **Edward V. Kasparov**
Statistical processing – **Alexander V. Vasyutin**
Editing – **Vladislav V. Tsukanov**, **Marina V. Smolnikova, Edward V. Kasparov**
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

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

Смольникова Марина Викторовна, 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/0000-0001-9984-2029; smarinv@yandex.ru

Хирлиг-оол Салбак Хомушкуевна, врач-онколог, Республиканский онкологический диспансер; 667007, Россия, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 161; salbak.hirlig-ool@yandex.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор, 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

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, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 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

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 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

Marina V. Smolnikova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9984-2029; smarinv@yandex.ru

Salbak Kh. Hirlig-ool, Oncologist, Republican Oncology Dispensary; 161, Oyun Kursedi St., Kyzyl, 667007, Russia; salbak.hirlig-ool@yandex.ru

Edward V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 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

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 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