

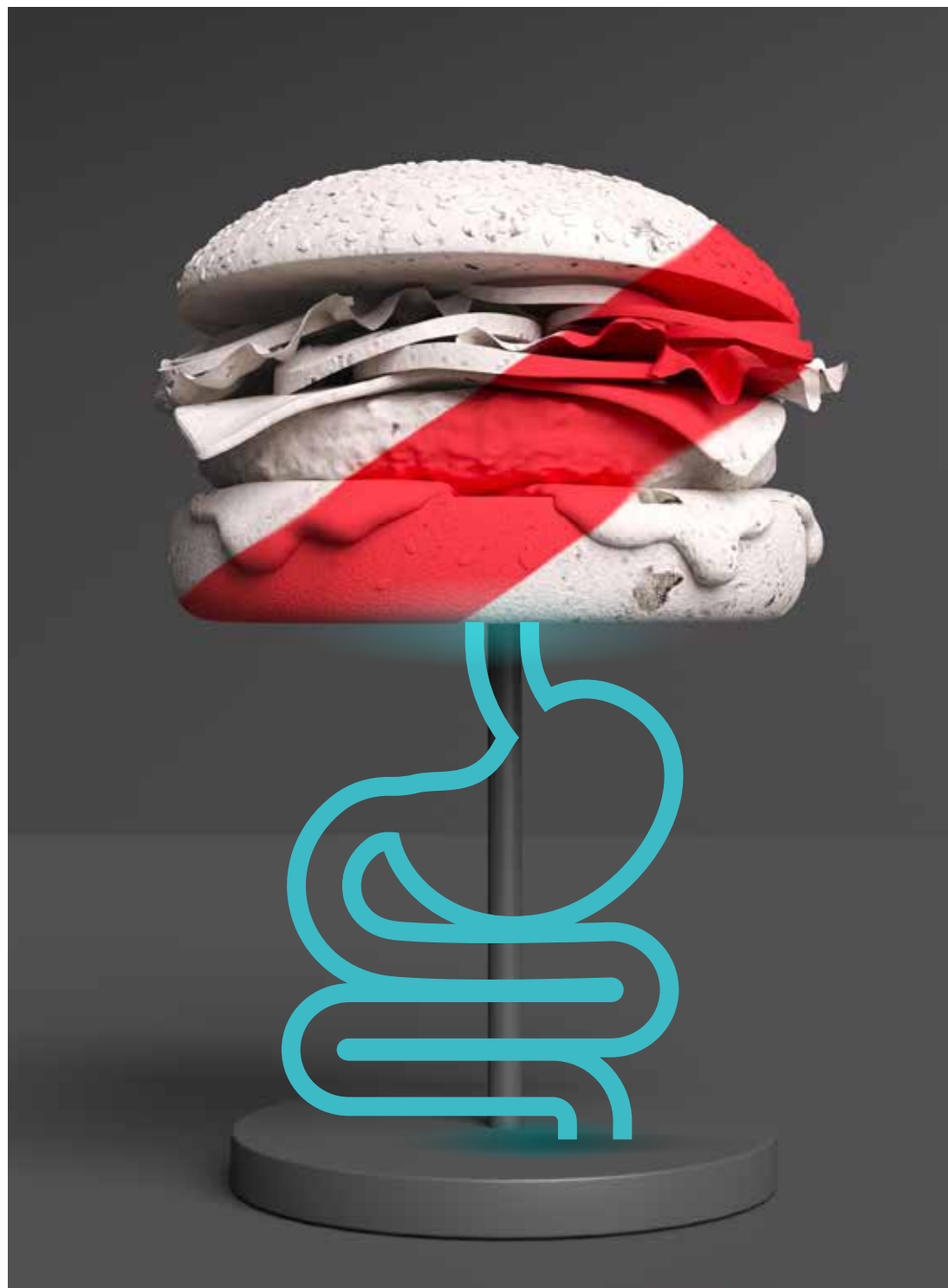


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 15

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 сентября 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 ауди-
тории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвя-
щен 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, Онко-
логия, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публи-
кует 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 Федера-
ции 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 сай-
те журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся
на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	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



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Nataliya Marchenko, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, 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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
September 30, 2024.

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

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. 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*)

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

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

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

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

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

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. 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*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, 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*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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*)



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yerevan State Medical University named after Mkhitari 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. Vladimirovsky (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. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

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

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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. (Med.), Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

A.M. Mkrumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

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., 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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Функциональные заболевания органов ЖКТ

- Минушкин О.Н.
Синдром раздраженного кишечника:
подходы к выбору лечения 7

Заболевания пищевода и желудка

- Трухан Д.И., Тарасова Л.В.
Боль в эпигастриальной области: актуальные аспекты
дифференциальной диагностики 12
- Маев И.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В.,
Шабуров Р.И., Тарарина Л.А.
Оценка клинической эффективности терапии у пациентов
с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
после фенотипирования на основании суточной
рН-импедансометрии 22
- Ахмедова П.Н., Чамсутдинов Н.У.
Распространенность и особенности клинического течения
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей
Махачкалинско-Каспийской агломерации 30
- Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Емельянов Н.В.
Частота симптомов рефлюкса в пищевод и триггеров
возникновения изжоги 37
- Воропаева С.В., Шахова Н.К., Белоконов С.Э., Давыдова М.А.,
Иноземцева Н.О., Киргей Н.А., Москалёва Е.В.
Клинические проявления гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни у студентов медицинского вуза 44

Заболевания билиарной системы и печени

- Островская А.С., Маевская М.В., Лобан К.М., Жаркова М.С.,
Шапка М.П., Васильцова Е.А., Чвилева Ю.О., Ивашкин В.Т.
Возможности лечения саркопении при циррозе печени
гипоаммониемическими средствами 51
- Васютин А.В., Цуканов В.В., Веселова Н.Е., Горчилова Е.Г.,
Тонких Ю.Л., Савченко А.А., Борисов А.Г.
Ассоциация нейтропении и сниженной функции
нейтрофилов с фиброзом печени у больных с инвазией
Opisthorchis felineus 62
- Пахомова И.Г.
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
и лекарственные поражения: патогенетические аспекты,
лечение и профилактика 70
- Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В.,
Белковец А.В., Кручинина Э.В.
Диагностические модели для дифференцирования
жировой болезни печени алкогольного
и неалкогольного генеза 80
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Топчий Т.Б., Бурдина Е.Г.,
Кручинина М.А., Чугунникова Л.И.
Желчнокаменная болезнь: возможности современной
фармакотерапии 95
- Саркарова М.Р., Маевская М.В.
Прогностическое значение показателя «отношение
нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома
системного воспалительного ответа и летального исхода
у пациентов с циррозом печени 104

- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.
Снижение риска билиарного литиаза на фоне различных
вариантов редукции веса при ожирении 114
- Островская А.С., Маевская М.В., Лобан К.М., Жаркова М.С.,
Шапка М.П., Надинская М.Ю., Гуляева К.А.,
Васильцова Е.А., Чвилева Ю.О., Ивашкин В.Т.
Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей
для диагностики саркопении при циррозе печени 126
- Цуканов В.В., Веселова Н.Е., Васютин А.В., Савченко А.А.,
Тонких Ю.Л., Борисов А.Г.
Фенотип МАИТ-клеток в крови у больных
с инвазией *Opisthorchis felineus* в зависимости
от выраженности фиброза печени 139
- Ищенко А.Ю., Галушко М.Ю., Бакулин И.Г.
Взаимосвязь кардиометаболических факторов
и вариантов течения метаболически ассоциированной
жировой болезни печени 146

Заболевания кишечника

- Пахомова И.Г., Лелякова А.А.
Проблема запора в практике врача амбулаторного звена .. 158
- Шапина М.В.
Долгосрочная эффективность и выживаемость
терапии устекинумабом у пациентов
с воспалительными заболеваниями кишечника 166
- Маев И.В., Гилюк А.В., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н.
Частота выявления диссинергической дефекации
у пациентов с синдромом перекреста функциональных
нарушений органов пищеварения, ассоциированных
с запорами 174
- Ломакина Е.Ю., Тебердиева М.В., Бузунова Ю.М.,
Белоусова Е.А.
Лечение легких и среднетяжелых форм язвенного колита:
возможности месалазина 182
- Лейдерман И.Н.
Важные практические аспекты ведения пациентов
с синдромом короткой кишки с кишечной
недостаточностью 190
- Трухан Д.И.
Применение тофацитиниба в лечении язвенного колита:
реальная клиническая практика и перспективы 200
- Коморбидный пациент**
- Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А.,
Шелудько В.С.
Диагностическая ценность лептина для выявления стеатоза
печени у женщин с ожирением в постменопаузе 210
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю.
Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника
и патологии пародонта 215
- Касихина Е.И., Нада А.Я., Жукова О.В., Острецова М.Н.
Желудочно-кишечные медиаторные симптомы
у детей с мастоцитозом 224
- Баранова А.Н., Глушко О.Н., Васильева В.П., Федорова М.А.,
Володина А.В., Раевский К.П.
Взаимосвязь метаболического синдрома
и кишечной микробиоты: обзор литературы 232

Content

Functional gastrointestinal diseases

Minushkin O.N.

Irritable bowel syndrome: different approaches to therapy 7

Diseases of the esophagus and stomach

Trukhan D.I., Tarasova L.V.

Pain in the epigastral area: current aspects of differential diagnosis 12

Maev I.V., Ovsepiyan M.A., Andreev D.N., Barkalova E.V., Shaburov R.I., Tararina L.A.

Evaluating the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring 22

Akhmedova P.N., Chamsutdinov N.U.

Prevalence and clinical features of gastroesophageal reflux disease in residents of the Makhachkala-Caspian agglomeration 30

Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Emelyanov N.V.

The frequency of symptoms of reflux in the esophagus and triggers of heartburn 37

Voropaeva S.V., Shakhova N.K., Belokon S.E., Davydova M.A., Inozemtseva N.O., Kirgey N.A., Moskaleva E.V.

Clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease in medical university students 44

Liver diseases

Ostrovskaya A.S., Maevskaya M.V., Loban K.M., Zharkova M.S., Shapka M.P., Vasiltsova E.A., Chvileva Yu.O., Ivashkin V.T.

Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents 51

Vasyutin A.V., Tsukanov V.V., Veselova N.E., Gorchilova E.G., Tonkikh Ju.L., Savchenko A.A., Borisov A.G.

Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felinus* invasion 62

Pakhomova I.G.

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and drug-induced injuries: Pathogenetic aspects, treatment and prevention 70

Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Belkovets A.V., Kruchinina E.V.

Diagnostic models for differentiating fatty liver disease of alcohol and non-alcoholic genesis 80

Minushkin O.N., Maslovskii L.V., Topchiy T.B., Burdina E.G., Kruchinina M.A., Chugunnikova L.I.

Gallstone disease: current pharmacotherapy options 95

Sarkarova M.R., Maevskaya M.V.

Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the development of systemic inflammatory response syndrome and death in patients with liver cirrhosis 104

Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S.

Reduction of the risk of biliary lithiasis caused by various weight reduction options in obesity 114

Ostrovskaya A.S., Maevskaya M.V., Loban K.M., Zharkova M.S., Shapka M.P., Nadinskaia M.Yu., Gulyaeva K.A., Vasiltsova E.A., Chvileva Yu.O., Ivashkin V.T.

Upper limb SMI for sarcopenia diagnosis in liver cirrhosis 126

Tsukanov V.V., Natalia E.V., Vasyutin A.V., Savchenko A.A., Tonkikh Ju.L., Borisov A.G.

Blood MAIT cells phenotype in patients with *Opisthorchis felinus* invasion depending on the severity of liver fibrosis 139

Ishchenko A.Yu., Galushko M.Yu., Bakulin I.G.

The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes 146

Bowel disease

Pakhomova I.G., Lelyakova A.A.

The problem of constipation in the practice of an outpatient doctor 158

Shapina M.V.

Long-term efficacy and survival of ustekinumab therapy in patients with inflammatory bowel disease 166

Maev I.V., Gilyuk A.V., Andreev D.N., Kazyulin A.N.

Frequency of detection of dyssynergic defecation in patients with overlap syndrome of functional disorders of the digestive organs associated with constipation 174

Lomakina E.Yu., Teberdieva M.V., Buzunova Yu.M., Belousova E.A.

Treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis: the possibilities of mesalazine 182

Leyderman I.N.

Important practical aspects in the management of patients with short bowel syndrome and intestinal failure 190

Trukhan D.I.

Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: real-world clinical practice and prospects 200

Comorbid patient

Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol A.A., Sheludko V.S.

The diagnostic value of leptin for the detection of liver steatosis in postmenopausal obese women 210

Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu.

Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology 215

Kasikhina E.I., Nada A.Ya., Zhukova O.V., Ostretsova M.N.

Gastrointestinal symptoms in children with mastocytosis 224

Baranova A.N., Glushko O.N., Vasilyeva V.P., Fedorova M.A., Volodina A.V., Raevskiy K.P.

The relationship between metabolic syndrome and intestinal microbiota: a review of the literature 232

Синдром раздраженного кишечника: подходы к выбору лечения

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

Резюме

В настоящей статье представлены современные данные о синдроме раздраженного кишечника (СРК) и подходы к выбору лечения. Способ изложения материала базируется на конкретном клиническом примере; представлен алгоритм диагностики, приведен список современных лекарственных средств, определены фармакологические мишени и на их основе – выбор адекватного фармпрепарата. В представленном случае больная С. (37 лет) страдала функциональным заболеванием (расстройство стула) в течение семи лет, краткосрочные курсы фармакотерапии не давали стойкого эффекта. Течение заболевания со временем приобрело тревожный характер. Обследование подтвердило у больной наличие СРК – смешанного варианта с болевым синдромом в периоды обострения. В качестве препарата был выбран кишечный спазмолитик отilonия бромид, отличающийся от других кишечных спазмолитиков своим комплексным механизмом действия, а также практически отсутствующей абсорбцией (3%), что позволяет проводить терапию длительно, минимизируя возможность побочных эффектов. Длительность лечения составила 15 нед. (40 мг 3 раза в сутки), из них последние три недели проводилась поддерживающая терапия в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Боль и дисбиоз полностью купированы к 4-й нед. лечения. Восстановлены моторика и стул, в результате чего повысилось качество жизни, и к 12-й нед. лечения пациентка начала избавляться от тревожности. Таким образом, отilonия бромид оказал влияние на все фармакологические мишени, которые были установлены перед лечением.

Ключевые слова: боль в животе, запор, диарея, лечение, отilonия бромид

Для цитирования: Минушкин ОН. Синдром раздраженного кишечника: подходы к выбору лечения. *Медицинский совет.* 2024;18(15):7–11. <https://doi.org/10.21518/ms2024-413>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Irritable bowel syndrome: different approaches to therapy

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

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

This article provides present-date knowledge on irritable bowel syndrome (IBS) and different approaches to therapy. The method of presenting the materials is based on a specific clinical case, which includes the diagnostic algorithm, a list of modern medicines, defines pharmacological targets and, based on them, describes an approach to the selection of an adequate pharmaceutical drug. In the presented case, patient S. (37 years old) had a functional bowel disorder (stool disorder) for seven years, and short-term pharmacotherapy courses did not produce a lasting effect. The course of the disease had become more alarming over time. The medical examination confirmed irritable bowel syndrome (IBS) in the patient – a mixed variant with pain syndrome during exacerbations. The drug of choice was otilonium bromide, an intestinal antispasmodic, which differed from other intestinal antispasmodics in its complex mechanism of action and practically zero absorption (3%). It allowed for a long-term therapy reducing a risk of side effects. The duration of treatment was 15 weeks (40 mg 3 times a day), of which the last three weeks were regarded as the maintenance therapy at a dose of 40 mg once a day. Pain and dysbiosis were completely relieved at 4 weeks of treatment. Motility and stool were restored, which resulted in the improvement of the quality of life and the symptoms of anxiety were resolved almost completely after 12 weeks of treatment. Thus, otilonium bromide had an effect on all pharmacological targets that were established before treatment.

Keywords: abdominal pain, constipation, diarrhea, treatment, otilonium bromide

For citation: Minushkin ON. Irritable bowel syndrome: different approaches to therapy. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(15):7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-413>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором рецидивирующие боли в животе связаны с дефекацией или изменением режима работы кишечника. Кишечные расстройства могут быть представлены запором, диареей или их сочетанием. На разных этапах развития основные проявления могут сочетаться со вздутием живота и симптомами неязвенной желудочной или билиарной диспепсии. Появление симптомов должно наблюдаться по крайней мере за 6 мес. до постановки диагноза и персистировать в течение последних 3 мес. [1].

Распространенность СРК, по данным Римского фонда, колеблется от 1,1 до 35,5% [2]. Вариабельность данных объясняется различиями питания, уровня жизни, культурными традициями. В РФ средний возраст развития болезни составляет $34,0 \pm 7,5$ лет, преобладают женщины 3:1 [3].

Диагностику, лечение, выбор наиболее адекватного фармпрепарата и тактики лечения решено представить, анализируя и разбирая конкретного больного.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

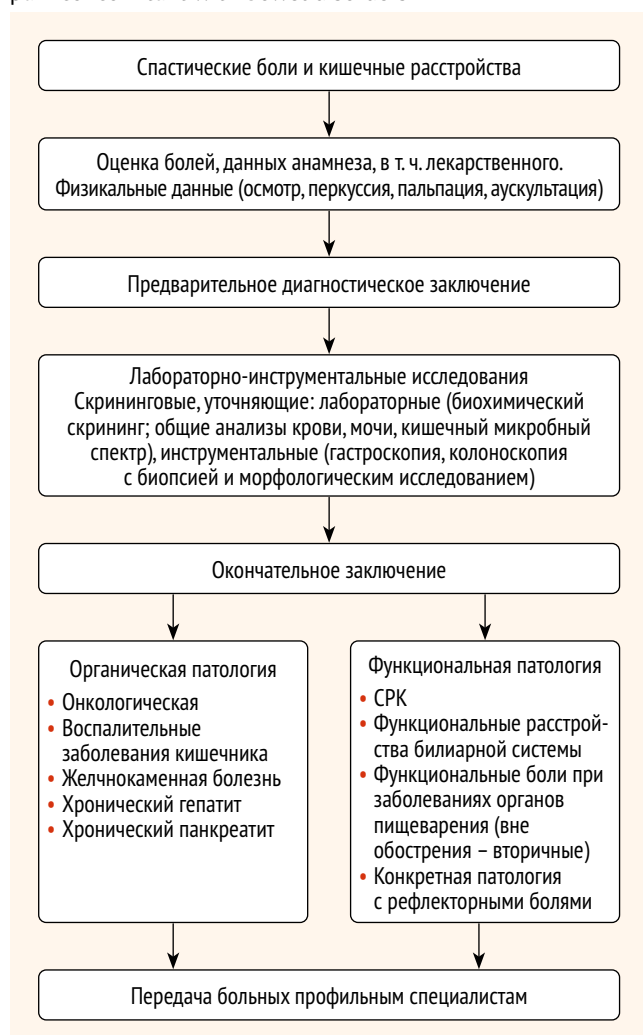
Больная С., 37 лет, обслуживается поликлиникой в течение 7 лет. Патология, с которой наблюдается больная, носит функциональный характер (изучена по эпикризам истории болезни). Фармпрепараты, которые получала пациента короткими курсами, как правило, относились к группе регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В течение последнего года (после психотравмы – развода с мужем) стала отмечать расстройства стула. Расстройства носили перемежающийся характер (чередование запоров и послаблений) без заметного преобладания какого-либо компонента. Из других проявлений фиксировалась боль в нижней части живота, которая либо купировалась, либо заметно уменьшалась после стула. Через год подобного течения заболевания ожидание появления боли стало носить тревожный характер, а диетические ограничения, которые раньше приносили успех, стали недостаточными. Это заставило больную обратиться к участковому врачу, который к обследованию привлек гастроэнтеролога. Предположительная диагностическая гипотеза была сформулирована как СРК, и больная была обследована по используемому в поликлинике алгоритму, представленному на рис. 1.

Проведенное обследование подтвердило, что у больной СРК (смешанный вариант). Диагноз «синдром раздраженного кишечника» (смешанный вариант, с болевым синдромом в периоды обострения, стул 1-го и 2-го типов либо 6-го и 7-го по Бристольской шкале формы кала; рис. 2).

СРК по-прежнему остается наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта (до 35,5% взрослого населения). При появлении болей в животе в сочетании с расстройствами стула (запор, диарея) предположение об СРК становится вероятным. Для уточнения диагноза должно быть выполнено исследование по предлагаемому алгоритму, сформулирован диагноз, выбран наиболее адекватный фармпрепарат и проведено лечение.

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики при спастических болях в животе, сочетанных с кишечными расстройствами

● **Figure 1.** Algorithms for the diagnosis of spastic abdominal pain concomitant with bowel disorders



● **Рисунок 2.** Бристольская шкала формы кала

● **Figure 2.** Bristol Stool Form Scale (BSFS)

Тип 1		Отдельные твердые комки как орехи
Тип 2		В форме колбаски, комковатый
Тип 3		В форме колбаски с ребристой поверхностью
Тип 4		В форме змеи или колбаски с гладкой поверхностью
Тип 5		Мягкие маленькие шарики с ровными краями
Тип 6		Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул
Тип 7		Водянистый без твердых частиц

ВЫБОР ФАРМПРЕПАРАТА

После того, как диагноз состоялся, основным тактическим компонентом ведения больного становится выбор фармакологического препарата. В целом перечень лекарственных препаратов, которые могут быть использованы в лечении больных СРК, достаточно широк (табл.).

Представленный список подтверждает сложность управления течением заболевания [4]. Исходя из этих положений, в каждом конкретном случае следует выделять

● **Таблица.** Принцип назначения медикаментозной терапии больным синдромом раздраженного кишечника (обобщенные данные международных и национальных клинических рекомендаций)

● **Table.** Principle of prescribing pharmacological treatment to patients with irritable bowel syndrome (summary of international and national clinical guidelines)

Заболевание	Терапия
Синдром абдоминальной боли	<ul style="list-style-type: none"> • Антагонисты 5HT₃ • Спазмолитики • Рифаксимин • Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов (элуксадолин)* • Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С (линаклотид)* • Производные простагландина Е (любипростон)* • Агонисты 5HT₄ • Bifidobacterium infantis 35624 • СИОЗС • ТЦА
Диарейный синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Лоперамид • Антагонисты 5HT₃ • Рифаксимин • Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов (элуксадолин)* • Секвестранты желчных кислот (холестирамин)*
Синдром запора	<ul style="list-style-type: none"> • Пищевые волокна • Осмотические слабительные • Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С (линаклотид)* • Производные простагландина Е (любипростон)* • Агонисты 5HT₄ • Bifidobacterium lactis DN-173010
Синдром повышенного газообразования	<ul style="list-style-type: none"> • Рифаксимин • Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов (элуксадолин)* • Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С (линаклотид)* • Производные простагландина Е (любипростон)* • Агонисты 5HT₄ • Bifidobacterium infantis 35624 • Bifidobacterim lactis DN-173010 • Пробиотический коктейль VSL №3
Рефрактерные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • СИОЗС • ТЦА • СИОЗСН • Аналоги ГАМК • Нейролептики • Психотерапия • Гипноз • Когнитивно-поведенческая терапия

* В настоящий момент не зарегистрированы в РФ.

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

фармакологические мишени, что помогает выбрать либо один фармпредпарат, либо их сочетание. Заканчивая рассмотрение списка фармпредпаратов, следует дать краткую характеристику и подчеркнуть отличия зарегистрированного в РФ в 2022 г. препарата из группы спазмолитиков отилония бромида – Спазмомена (поставляемого в РФ компанией Berlin-Chemie). Спазмомен отличается от всех других кишечных спазмолитиков своим комплексным механизмом действия. Основной механизм действия препарата связан с изменением клеточного и внеклеточного потоков кальция, что приводит к ингибированию сокращения гладкой мускулатуры кишечника. Кроме этого, Спазмомен реализует свое действие через ACh – ацетилхолиновые рецепторы (снижение кишечной секреции) и NK A – нейрокининовые рецепторы A, а также SP – субстанция P (купирование боли). Комплексный механизм действия препарата Спазмомен представлен на рис. 3.

Вторая отличительная особенность Спазмомена – это практически отсутствующая абсорбция (3%), что позволяет проводить терапию длительно, минимизируя возможность побочных эффектов.

Для окончательного выбора фармпредпарата необходимо установить фармакологические мишени, для чего требуется:

1. Установление подтипа СРК (смешанный вариант).
2. Установление стадии болезни (обострение, характер на момент обострения – запор, по изучению моторики – спастический).
3. Так как стабилизации болезни предшествовала антибактериальная терапия, была изучена кишечная флора и установлен дисбактериоз I степени.
4. Изучение моторики толстой кишки – установлено изменение по смешанному типу с наклонностью к гипертонусу.
5. Проведение биохимического скрининга с изучением воспалительных тестов (СРБ, кальпротектин, фибриноген). Заметных отклонений установлено не было.
6. Так как при колоноскопии эрозивных изменений обнаружено не было, синдром повышенной эпителиальной проницаемости отсутствовал.

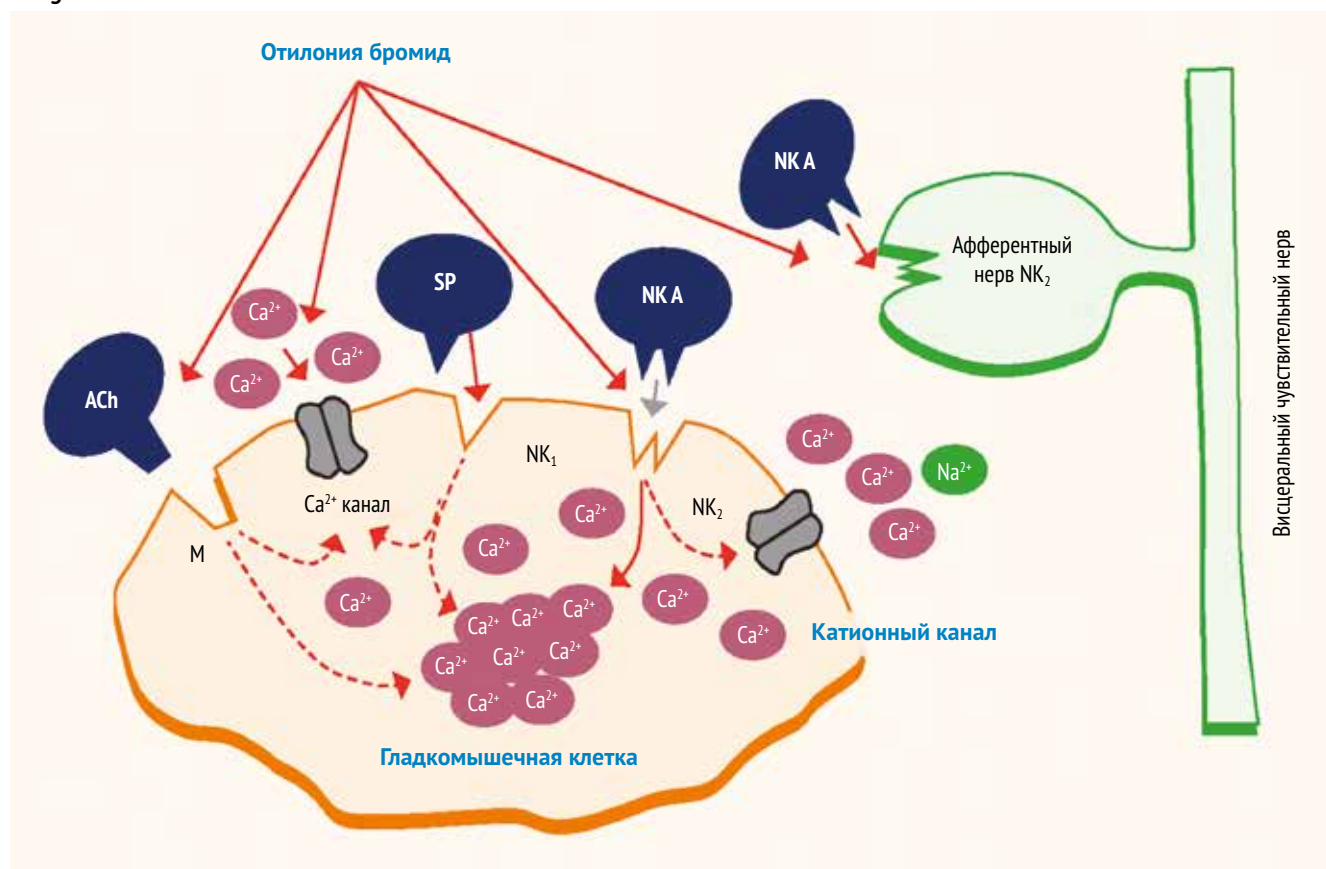
Подводя итог этой части разбора больной, следует констатировать, что фармакологических мишеней оказалось 4:

1. СРК – смешанный вариант.
2. Стадия обострения, фаза – запор.
3. Дисбактериоз I степени.
4. Изменения моторики толстой кишки по смешанному типу с наклонностью к запору.

Это позволило выбрать для лечения отилония бромида (Спазмомен) в суточной дозе 40 мг 3 раза в сутки. Незакрытой мишенью остался дисбактериоз, за которым осуществлялось динамическое наблюдение (клинические эквиваленты – посев кала, общая эффективность лечения). Слежение за динамикой тестов осуществлялось каждые 2 нед., продолжительность лечения зависела от общего эффекта и его стойкости.

В диагностике предполагаемой патологии использован диагностический алгоритм, для которого в качестве гипотезы использован СРК (смешанный вариант); была

● **Рисунок 3.** Механизм действия отилония бромида
● **Figure 3.** Mechanism of action of otilonium bromide



уточнена причина – стресс, запустивший развитие болезни. Установив основные причины патологии и факторы патогенеза, определены фармакологические мишени, послужившие основой для выбора фармпрепарата. Начата фармакотерапия, которая либо подтвердит правильность проведенного анализа, либо потребует внесения дальнейших корректив (диагностических и лечебных).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Продолжительность лечения отилония бромидом у разбираемой больной предполагалась в течение 15 нед. (могла быть и короче, что зависело от общей эффективности).

■ Первые 4 нед. (сравнение проводилось с исходной позицией):

- Боль уменьшилась в течение первых 2 нед., к 4-й нед. – полностью купирована.
- Вздутие живота, урчание, отхождение газов купированы в течение 4 нед. К этому же времени был купирован дисбиоз, что мы связываем с восстановлением моторики.
- С восстановлением моторики мы связываем и восстановление стула (4-й тип по Бристольской шкале).

■ 8 нед. лечения:

- Боли и расстройства стула не возникали.
- Сохраняется нормальный стул (4-й тип).
- Изменилось качество жизни (по визуально-аналоговой шкале – ВАШ).

- Больная начала избавляться от тревожности (стала более активна на работе и дома).

■ 12 нед. лечения:

- В течение последних 8 нед. больная не имела болей и расстройств стула, что может быть оценено как стойкая ремиссия, поддерживаемая полной дозой отилония бромида (3 табл/сут). Это же дало нам основание уменьшить дозу до 1 табл/сут (после 12 нед. лечения).

■ 15 нед. наблюдения (активное лечение закончилось после 12 нед., последние 3 нед. суточная доза снижалась либо до минимальной поддерживающей (1 табл/сут), либо до полной отмены): признаки болезни не возобновлялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели проблему СРК сквозь призму клинического примера. Это позволило нам проанализировать последние определения СРК, его классификацию, диагностику (которая в РФ осуществляется по представленному алгоритму). В лечении были оценены используемые препараты и подход к выбору наиболее адекватного варианта (учитывая патогенез заболевания и факторы, провоцирующие или обостряющие клиническую ситуацию). Для лечения был выбран препарат Спазмомен, преимуществом которого являются не только местные, но и центральные эффекты,

прерывающие патологическую ось «головной мозг – кишечник». Спазмоген оказал влияние на все фармакологические мишени, которые были установлены перед лечением. Его эффективность не расходилась с данными, опубликованными в 1998 и 2017 гг. [2, 5, 6]. Работы последнего времени также подтверждают те эффекты, которые были описаны в работах 1995–1998 гг. [7, 8].

Опыт использования Спазмогена как в России, так и в Европе дает нам основание применять Спазмоген в лечении синдрома раздраженного кишечника как препарат первой линии терапии [6].



Поступила / Received 27.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

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. Абдоминальная спастическая боль: представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2024;18(8):7–11. <https://doi.org/10.21518/ms2024-218>.
Minushkin ON. Abdominal spastic pain: concepts, diagnosis, treatment approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-218>.
3. Минушкин ОН. Синдром раздраженного кишечника: трансформация взглядов. *Медицинский совет*. 2023;17(8):168–173. <https://doi.org/10.21518/ms2022-054>.
Minushkin ON. Irritable bowel syndrome: shifts in point of view. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):168–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-054>.
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. Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E, Francavilla A, De Marco F, Mastropaolo G, Naccarato R. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(10):1003–1010. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00397.x>.
6. Wu JC, Chan A Oo, Chan YW, Cheung GCL, Cheung TK, Kwan AC et al. The current treatment landscape of irritable bowel syndrome in adults in Hong Kong: consensus statements. *Hong Kong Med J*. 2017;23(6):641–647. <https://doi.org/10.12809/hkmj177060>.
7. Clavé P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(4):432–442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x>.
8. Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(3):311–322. <https://doi.org/10.1177/1756283x16681708>.

Информация об авторе:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; oleg.minushkin@bk.ru

Information about the author:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; oleg.minushkin@bk.ru

Боль в эпигастральной области: актуальные аспекты дифференциальной диагностики

Д.И. Трухан^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Л.В. Тарасова², <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>, tlarisagast18@mail.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 9

Резюме

Эпигастральная боль может иметь разнообразную этиологию, включая не только заболевания верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, гастрит и дуоденит, язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, полипы и рак желудка, функциональную диспепсию, но и другие заболевания ЖКТ, соматические заболевания других органов и систем, сосудистую патологию, инфекции и инвазии, лекарственные препараты и ряд других причин. С момента публикации нашей предыдущей статьи, посвященной вопросам дифференциальной диагностики боли в области желудка, прошло более 10 лет. В информационной базе Elibrary.ru и в период времени, предшествующий публикации, и до настоящего времени мы не нашли аналогичных публикаций. Этим объясняется ее размещение полностью или фрагментарно на специализированных гастроэнтерологических сайтах и руководствах по дифференциальной диагностике в гастроэнтерологии. За последние 10 лет опубликованы новые консенсусы и клинические рекомендации по заболеваниям и состояниям, протекающим с эпигастральной болью, увеличилось число публикаций по другим заболеваниям и состояниям, которые ранее рассматривались как очень редкие, но которые на сегодняшний день надо учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Несколько зарубежных публикаций последних лет по проблеме найдены в электронной базе PubMed. В связи с этим, мы считаем целесообразным рассмотреть актуальные аспекты дифференциальной диагностики эпигастральной боли с позиций сегодняшнего дня. Приведенный в рамках обзора перечень заболеваний и состояний, при которых в клинической картине встречается боль в эпигастрии, свидетельствует о том, что дифференциальная диагностика этого синдрома является междисциплинарной проблемой и представляет интерес не только для гастроэнтеролога и терапевта, но и врачей других специальностей.

Ключевые слова: желудок, гастралгия, функциональная диспепсия, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Боль в эпигастральной области: актуальные аспекты дифференциальной диагностики. *Медицинский совет*. 2024;18(15):12–21. <https://doi.org/10.21518/ms2024-365>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain in the epigastral area: current aspects of differential diagnosis

Dmitry I. Trukhan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Larisa V. Tarasova², <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>, tlarisagast18@mail.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 9, Moskovskiy Ave., Cheboksary, 428015, Russia

Abstract

Epigastric pain can have a variety of etiologies, including not only diseases of the upper gastrointestinal tract (GIT): gastroesophageal reflux disease, hiatal hernia, gastritis and duodenitis, gastric and/or duodenal ulcers, polyps and stomach cancer, functional dyspepsia, but also other gastrointestinal diseases, somatic diseases of other organs and systems, vascular pathology, infections and invasions, medications and a number of other reasons. More than 10 years have passed since the publication of our previous article on the issues of differential diagnosis of pain in the stomach. In the Elibrary.ru information base, both in the period of time preceding the publication and to this day, we have not found similar publications. This explains its placement in full or in fragments on specialized gastroenterological sites and guidelines for differential diagnosis in gastroenterology. Over the past 10 years, new consensus and clinical recommendations have been published on diseases and conditions associated with epigastric pain, and the number of publications on other diseases and conditions that were previously considered very rare, but which today must be taken into account when carrying out differential diagnosis, has increased. Several foreign publications on the problem in recent years were found in the PubMed electronic database. In this regard, we consider it appropriate to consider the current aspects of the differential diagnosis of epigastric pain from the perspective of today. The list of diseases and conditions presented in the review, in which epigastric pain occurs in the clinical picture, indicates that the differential diagnosis of this syndrome is an interdisciplinary problem and is of interest not only to the gastroenterologist and therapist, but also to doctors of other specialties.

Keywords: stomach, gastralgia, functional dyspepsia, differential diagnosis

For citation: Trukhan DI, Tarasova LV. Pain in the epigastric area: current aspects of differential diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-365>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Термин *гастралгия* (от *gaster* – желудок и *algos* – боль) традиционно используется для обозначения схваткообразных болей в области желудка, возникающих при заболеваниях самого желудка, а также при вегетативных неврозах и ряде других заболеваний.

Однако в таком случае термин *гастралгия* имеет ограниченную интерпретацию, поскольку фактически подразумевает лишь боли, связанные с повышением тонуса желудка и его моторики. Однако понятие боли по определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) является более широким: «боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани»¹. И хотя в определении упоминаются и некоторые другие заболевания, сам термин *гастралгия* невольно концентрирует внимание врача на патологических процессах в желудке.

В этой связи целесообразнее говорить о боли в эпигастральной области, т. е. области непосредственно под мечевидным отростком, соответствующей проекции желудка на переднюю брюшную стенку.

С момента публикации нашей предыдущей статьи, посвященной вопросам дифференциальной диагностики боли в области желудка [1], прошло более 10 лет. В информационной базе Elibrary.ru и в период времени, предшествующий публикации, и до настоящего времени мы не нашли аналогичных публикаций. Этим объясняется размещение статьи полностью или фрагментарно на специализированных гастроэнтерологических сайтах (gastroscan.ru², itomed.ru³ и ряде других) и руководствах по дифференциальной диагностике в гастроэнтерологии [2].

За прошедший период опубликованы новые консенсусы и клинические рекомендации по заболеваниям и состояниям, протекающим с эпигастральной болью, увеличилось число публикаций по другим заболеваниям и состояниям, которые ранее рассматривались как очень редкие, но которые на сегодняшний день надо учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Несколько зарубежных публикаций последних лет по проблеме найдены в электронной базе PubMed [3–6]. В связи с этим, мы считаем целесообразным рассмотреть актуальные аспекты дифференциальной диагностики эпигастральной боли с позиций сегодняшнего дня.

ЭПИГАСТРАЛЬНАЯ БОЛЬ В ФОКУСЕ КОНСЕНСУСА «РИМСКИЕ КРИТЕРИИ»

При рассмотрении боли любой локализации следует не забывать о болевом пороге, который индивидуален для каждого пациента, а один и тот же уровень раздражения

может восприниматься в различной степени выраженности болевого субъективного ощущения как в незначительной, так и в сильной боли для разных людей. Пациенты, в зависимости от особенностей восприятия боли, делятся на 4 так называемых ноцицептивных, или болевых, типа (от латинского *nocere* – повреждение, причиняющее страдания). Ноцицепция – нейрофизиологическое понятие, обозначающее восприятие, проведение и центральную обработку сигналов о вредоносных процессах или воздействиях. Это физиологический механизм передачи боли, не затрагивающий описание ее эмоциональной составляющей. Необходимо отметить, что и само проведение болевых сигналов в ноцицептивной системе не эквивалентно ощущаемой боли.

В этой связи при обсуждении эпигастральной боли оптимальным является позиция авторов «Римских критериев-II» 1999 г., в которых идет речь о «боли или ощущении дискомфорта в подложечной области по срединной линии», однако при этом они обозначаются термином *диспепсия*, дословный перевод которого означает «нарушенное пищеварение».

«Римские критерии-III» 2006 г. в определении диспепсии несколько отходят от взаимоотношений боли и дискомфорта и рассматривают ее как «симптомы, относящиеся к гастродуоденальной области, при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления». Но при этом, понимая определенную условность различий между болью и дискомфортом, при описании клинических критериев 2 вариантов диспепсии, эпигастрального болевого синдрома (ЭБС) и постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС), в «Римских критериях-III» 2006 г. отмечается, что при ЭБС могут присутствовать в клинической картине проявления ПДС и наоборот [7].

Данный подход сохранен и в следующем консенсусе «Римские критерии-IV» в 2016 г., в котором отмечается, что деление на варианты ЭБС и ПДС носит достаточно условный характер, поскольку стабильность симптоматики сохраняют только около 10% больных, а остальные, изменяя интенсивность проявлений, изменяют вариант течения, но, учитывая анамнестические данные, за ними можно сохранить «исходный» вариант течения [8].

Поэтому при проведении дифференциальной диагностики эпигастральной боли нецелесообразно проводить категорическое разделение боли и ощущения дискомфорта.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭПИГАСТРАЛЬНОЙ БОЛИ

При оценке болей учитывают их характер, интенсивность, локализацию, наличие или отсутствие иррадиации, продолжительность, периодичность, связь их возникновения с приемом пищи или актом дефекации, физической нагрузкой, изменением положения тела; влияние на их купирование различных лекарственных препаратов [1].

¹ IASP Committee on Taxonomy, 2012. Available at: <http://www.iasp-pain.org>.

² <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6972>.

³ <https://itomed.ru/Zabolevaniya/Gastralgija/?ysclid=lob648usw512883429>.

Пациенты называют боли по аналогии с характером воздействия известного стимула или эмоционального эффекта: колющими, режущими, пронзающими, стреляющими, ноющими, тянущими, сжимающими, давящими, грызущими, сосущими, пульсирующими, жгучими, пекущими и т. д. [1].

По течению или изменению интенсивности болевых ощущения во времени, боли подразделяют на постоянные (монотонные), нарастающие (прогрессирующие), убывающие (регрессирующие) и перемежающиеся (интермиттирующие).

По продолжительности и течению боли разделяют на острые и хронические. К острой относится боль, которая возникла на протяжении нескольких минут, часов, не более суток, ее в свою очередь можно разделить на острую «хирургическую» («острый живот») и острую «нехирургическую». К хронической относится боль, беспокоящая пациента на протяжении 3 и более мес., которая подразделяется на функциональную и органическую.

К функциональной боли относится боль при функциональной диспепсии [8–10]. Перечень органической патологии с наличием в клинической картине эпигастральной боли включает гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [11, 12], грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальная грыжа) [13], гастрит и дуоденит [14, 15], язвенную болезнь желудка и/или 12-перстной кишки [16–18], рак желудка [19], полипы желудка [20, 21].

Диагностика большинства вышеперечисленных заболеваний не вызывает существенных затруднений, поэтому целесообразно рассмотреть ее отдельные аспекты [22].

ЭПИГАСТРАЛЬНАЯ БОЛЬ ПРИ ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Ведущей причиной формирования клинической симптоматики и прежде всего боли в эпигастральной области является нарушение моторной функции желудка и 12-перстной кишки (спазм или растяжения). Усиление тонических сокращений гладкомышечных волокон стенки желудка в сочетании с замедленной эвакуацией из него содержимого создают идеальные условия для появления гастралгии. Важно, что при наличии воспаления слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки (гастрите, дуодените) гастралгия может возникать при менее выраженных, чем у здоровых людей, изменениях моторной функции названных органов.

Боли, механизм появления которых связан со спазмом или, наоборот, растяжением желудка и 12-перстной кишки (а иногда и с ишемией их слизистой оболочки), получили название висцеральных [23]. Как правило, они бывают тупыми, имеют диффузный характер, ощущаются обычно по средней линии живота. Висцеральным желудочным болям свойственна иррадиация – отраженная передача болевых ощущений в участки тела, иннервируемые из тех же корешков, в которых проходят чувствительные волокна, несущие импульсы от соответствующих внутренних органов.

Интенсивность боли при заболеваниях желудка может быть различной. У больных хроническим гастритом боль в желудке мало интенсивна, поэтому пациент на нее

может не обращать внимания в течение длительного времени. Однако при язвенной болезни желудка, и особенно при язвенной болезни 12-перстной кишки, боль бывает сильной, иногда очень сильной, вынуждающей больного немедленно принимать меры для облегчения состояния. При перфорации язвы интенсивность боли столь высока, что у больного может развиваться болевой шок.

Однако, как уже отмечалось выше, судить по интенсивности боли о характере заболевания сложно, поскольку эта характеристика в значительной степени определяется индивидуальным, личностным ее восприятием.

Характер боли при заболеваниях желудка может свидетельствовать не только о том или ином заболевании, но и о наличии осложнений [1, 22]. У больных хроническим гастритом типа А обычно отмечаются тяжесть, чувство распирания в эпигастральной области. Чувство распирания в эпигастрии появляется и при стенозе привратника. Причиной интенсивной боли у этих пациентов часто является присоединение холецистита, панкреатита, колита. У больных хроническим гастритом типа В (хеликобактер-ассоциированным, хроническим неатрофическим гиперсекреторным гастритом) боль чаще носит тупой ноющий характер. При язвенной болезни желудка характер боли обычно идентичный, но она может быть и схваткообразной, резкой.

Интенсивная режущая, колющая, схваткообразная, соющая боль характерна для язвенной болезни 12-перстной кишки и обострения хронического дуоденита. При перфорации язвы возникает «кинжальная» боль.

СВЯЗЬ БОЛИ С ПРИЕМОМ ПИЩИ

Прежде всего необходимо обратить внимание на связь боли с приемом пищи и с характером принятой пищи. Для хронического гастрита обычно характерно раннее появление боли – практически сразу после приема пищи, особенно если пища грубая, кислая. При язвенной болезни кардиального отдела желудка боль тоже возникает сразу после приема пищи. При язве пилорического отдела желудка боль появляется через 1–1,5 ч после еды. При локализации язвенного дефекта в 12-перстной кишке обычно встречаются поздние «голодные» боли – через 1,5–2 ч после еды [1, 22].

Однако данная характеристика может быть тесно связана с качеством принятой пищи. Так, пища, обладающая большой щелочной буферностью (отварное мясо, молочные продукты, кроме кисломолочных), вызывает более позднее появление боли. Напротив, грубая растительная пища, овощные маринады, черный хлеб, консервы вызывают более раннее появление боли. Так называемые ранние боли могут вызывать у пациента страх перед приемом пищи. Пациенты начинают отказываться от еды.

У пациентов, страдающих дуоденитом и язвенной болезнью 12-перстной кишки, отмечается иная картина. Боль у таких пациентов, как правило, носит «голодный», ночной характер и облегчается приемом мягкой (каши, картофельное пюре, мясной или рыбный фарш) или жидкой (молочной) пищи, приемом соды или антацидных средств.

Кроме того, появление боли пациент зачастую связывает с выполнением физической нагрузки, нервно-психическими перегрузками. Больные дуоденитом и язвенной болезнью иногда ассоциируют появление боли именно с этими причинами, а не с приемом пищи.

Больные, страдающие раком желудка, часто не могут связать появление боли с какими-то определенными причинами.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

Патогенетическим фактором, который считается доказанным в развитии функциональной боли и дискомфорта в эпигастральной области, является нарушение моторики желудка и 12-перстной кишки [8, 24, 25]. Нарушение моторики может проявляться:

- нарушением аккомодации (релаксации) желудка – снижением способности проксимального отдела расслабляться после приема пищи под действием нарастающего давления содержимого на его стенки;
- гастропарезом – ослаблением моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого;
- нарушением ритма перистальтики – нарушением синхронизации перистальтики антрального отдела желудка с открытием пилорического сфинктера;
- рефлюксами – вследствие снижения тонуса сфинктеров (нижний пищеводный, пилорический).

Следует отметить и висцеральную гиперчувствительность, которая характеризуется феноменом гиперсенситивности (низким порогом к ощущениям, связанным с повышенной чувствительностью к вздутию живота), увеличением чувствительности стенки желудка к растяжению, что клинически проявляется чрезмерной реакцией на раздражители обычной интенсивности, что приводит к появлению боли / дискомфорта в эпигастральной области. Наряду с нарушениями моторики и висцеральной гиперчувствительностью / гиперсенситивностью, важную роль играют нарушения проницаемости слизистой и низкоуровневое воспаление, с увеличением количества тучных клеток и эозинофилов. Активация и дегрануляция тучных клеток вблизи нервных волокон приводит к повышению висцеральной чувствительности с модуляцией выраженности эпигастральной боли и других диспепсических симптомов [26].

В соответствии с рекомендациями экспертов («Римские критерии- IV») [8] клинические диагностические критерии функциональной диспепсии (ФД) включают в себя:

- 1) наличие одного или более из следующих симптомов: чувство полноты после еды; быстрое насыщение; эпигастральная боль; эпигастральное жжение;
- 2) отсутствие данных об органической патологии (включая данные эндоскопического исследования), которая могла бы объяснить возникновение диспепсических симптомов.

Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних мес. с началом проявлений не менее 6 мес. перед диагностикой.

Диагностические критерии постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС, B1a) включают 1 или 2 из следующих симптомов:

1) беспокоящее (неприятное) чувство полноты после еды, возникающее после приема обычного объема пищи, и которое ограничивает обычную деятельность пациента;

2) быстрая (ранняя) насыщаемость (сытость), приводящая к необходимости уменьшения обычного объема пищи.

Указанные критерии должны присутствовать по крайней мере 3 дня в нед.

Основные проявления ПДС могут сопровождаться появлением боли или жжения в эпигастральной области после еды, вздутия живота, отрыжки и тошноты. Появление рвоты предлагается рассматривать в рамках других расстройств (B3). Изжога не является непосредственно диспепсическим симптомом, но часто сосуществует с диспепсическими симптомами. Для симптомов ПДС, как правило, не характерно улучшение после дефекации или отхождения газов, что типично для функциональных кишечных расстройств. У пациента с ПДС могут присутствовать и другие гастроэнтерологические симптомы, входящие в другие подгруппы ФГИР, прежде всего эзофагеальные и кишечные расстройства, например, симптомы ГЭРБ или синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Диагностические критерии эпигастрального болевого синдрома (ЭБС, B1b) включают 1 или 2 из следующих симптомов, ограничивающих обычную деятельность пациента:

- 1) эпигастральная боль;
- 2) эпигастральное жжение.

Указанные критерии должны присутствовать по крайней мере 1 день в нед.

Наряду с симптомами ЭБС у пациентов могут отмечаться вздутие живота, отрыжка и тошнота после приема пищи. Появление рвоты, как и при ПДС, предлагается рассматривать в рамках других расстройств (B3). Возможно сосуществование изжоги с симптомами ЭБС. Боль при ЭБС отличается от критериев билиарной боли при расстройствах билиарного тракта: желчного пузыря и сфинктера Одди. Для симптомов ЭБС также не характерно улучшение после дефекации или отхождения газов. В клинической картине вместе с симптомами ЭБС могут присутствовать другие гастроэнтерологические симптомы, например, симптомы ГЭРБ или СРК.

Следует отметить, что деление на варианты носит достаточно условный характер, потому что стабильность симптоматики сохраняют около 10% больных, остальные, изменяя интенсивность проявлений, изменяют вариант течения, но, учитывая анамнестические данные, за ними можно сохранить «исходный» вариант течения. Для ФД, как и других функциональных заболеваний ЖКТ, характерно интермиттирующее течение [27].

Более чем у 30% больных симптомы диспепсии сочетаются с клиническими признаками СРК – функционального заболевания, проявляющегося схваткообразной абдоминальной болью и чувством распираания в животе, усиливающимся перед актом дефекации, чередованием поносов и запоров, метеоризмом и т. д.

Кроме гастроэнтерологических жалоб, пациенты с функциональной диспепсией нередко имеют различные невротические расстройства: головная боль по типу мигрени, расстройства сна, вазоспастические реакции,

ощущение неудовлетворенности вдохом, признаки гиперактивного мочевого пузыря и другие.

Комитет экспертов («Римские критерии-III») допустил возможность использования в клинической практике формулировки «функциональная диспепсия» без подразделения на варианты, однако указал на предпочтительность использования более детализированного патофизиологического типа, диагностика которого осуществляется с учетом ряда условий.

Необходимо отметить, что функциональная патология всегда трудна для постановки диагноза, т. к. диагноз ставится методом исключения органической патологии, протекающей с аналогичными симптомами. Важную роль играет своевременное выявление так называемых «симптомов тревоги» (alarm symptoms) или «красных флагов» (red flags): дисфагия, рвота с кровью, мелена, гематохезия (алая кровь в стуле), лихорадка, немотивированное похудение, появление симптомов диспепсии впервые в возрасте старше 45 лет, анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ. Обнаружение у пациента хотя бы одного из представленных ниже «симптомов тревоги» ставит под сомнение наличие у него функциональной патологии и требует проведения тщательного обследования с целью поиска серьезного органического заболевания [8].

При отсутствии органической патологии, когда путь к диагнозу ФД «расчищен», остается эндокринная патология, которая имеет самое прямое отношение к расстройству моторики желудочно-кишечного тракта и его верхним отделам, в частности. Этим больным нужно обязательно исследовать сахар крови и щитовидную железу с определением гормонального профиля. При обнаружении этой патологии больной должен быть проконсультирован эндокринологом, а иногда хирургом с определением характера лечения.

Необходимо отметить, что у женщин, вступивших в климакс с одновременным или последовательным появлением боли или дискомфорта в эпигастральной области, необходимо осуществить консультацию гинеколога-эндокринолога, возможно, с проведением пробного лечения (*ex juvantibus*).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний желудка и 12-перстной кишки в обязательном порядке применяются следующие диагностические исследования [22]:

- Эзофагогастродуоденоскопия (позволяющая обнаружить рефлюкс-эзофагит, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, опухоли желудка) [28–30].

- Определение инфицированности слизистой оболочки желудка пилорическим хеликобактером – референсными методами диагностики инфекции *H. pylori* служат дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C , и определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом. В качестве метода первичной диагностики у лиц, у которых имеются показания к проведению эзофагогастродуоденоскопии, может быть использован быстрый уреазный

тест с получением биоптата из антрального отдела и тела желудка [31, 32].

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дающее возможность выявить патологию желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы [33].

- Клинические и биохимические анализы (методом скрининга, включающим общевоспалительные тесты, печеночные в том числе, и оценивающие синтетические функции печени; определяющие функциональную состоятельность почек; общий анализ кала, метаболиты кишечной микрофлоры, анализ кала на скрытую кровь) [22].

По показаниям проводятся рентгенологическое исследование желудка, электрогастрография и скintiграфия желудка, суточное мониторирование внутрипищеводного pH, эндосонография [4, 34].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Одним из общепринятых принципов дифференциальной диагностики является тезис Роберта Хэллина о том, что «частые болезни встречаются часто, а редкие – редко». Однако в отдельном конкретном случае для выяснения причины заболевания и постановки диагноза, теория вероятности не имеет никакого значения. Является ли болезнь редкой или распространенной, не меняет шансов у одного конкретного пациента. Если диагноз может быть поставлен на основе конкретных диагностических критериев, то эти критерии либо присутствуют, либо отсутствуют.

Необходимо отметить еще ряд заболеваний и состояний, кроме упомянутых выше, при которых в клинической картине заболевания также может отмечаться боль в эпигастральной области [1, 35].

ДРУГИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Боль в эпигастральной области может быть обусловлена патологией и других органов пищеварительной системы: билиарного тракта (желчнокаменная болезнь, дисфункция билиарного тракта и др.) [36, 37], поджелудочной железы (острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, кисты протоков и рак поджелудочной железы) [38–40]; кишечника (синдром мальабсорбции, дивертикулярная болезнь тонкой кишки, острый аппендицит, воспалительные заболевания кишечника, рак тонкой и толстой кишок, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, ишемическая болезнь кишки и др.) [41, 42].

Интересна связь эпигастральной боли и вздутия живота. В многоцентровом исследовании, проведенном международной группой ученых [43], включавшем 51 425 человек из 26 стран, 18% сообщили о наличии вздутия живота хотя бы раз в неделю. Более половины респондентов, сообщавших о еженедельных болях в эпигастральной области (71,4%), тошноте (59,7%) или боли в животе (61,7%), также сообщали о вздутии живота. В логистической регрессии самые сильные ассоциации были с эпигастральной болью (отношение шансов 2,07) и болью в животе (отношение шансов 2,90).

В хирургической практике при остром аппендиците нередко выявляется симптом Кохера (Волковича – Кохера, Kocher) – когда боль первоначально возникает в эпигастриальной области непосредственно под мечевидным отростком, а спустя 1–3 ч перемещается в правую подвздошную область.

СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

Периодически внимание клиницистов привлекает хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения (ХИБОП) [44, 45] или хроническая висцеральная ишемия [46, 47], в связи с часто встречающимся болевым синдромом, который нельзя связать с соматическими заболеваниями органов пищеварения. Боль в эпигастриальной области характерна для эрозивно-язвенного и псевдопанкреатического вариантов течения ХИБОП. У этих пациентов, как правило, выявляется поражение 2 или 3 висцеральных артерий. Основная роль в верификации диагноза ХИБОП принадлежит методам, позволяющим непосредственно выявить окклюзионно-стенотические изменения в висцеральных артериях: УЗ-доплерографии (УЗДГ) и рентгеноконтрастной и магнитнорезонансной аортоартериографии.

Боль в эпигастриальной области может быть проявлением другой сосудистой патологии – болезни / синдрома Мондора (Mondor), для которой характерны тромбозы и перифлебозы поверхностных вен переднебоковой поверхности брюшной и грудной стенок, а также области молочных желез [48, 49]. Наиболее часто поражаемым сосудом является верхняя эпигастриальная вена.

При синдроме Данбара (Dunbar syndrome), или синдроме компрессии чревного ствола, развиваются нарушения кровообращения в органах верхнего этажа брюшной полости. Большинство случаев патологии обусловлено аномальным расположением дугообразной связки, пережимающей сосуд в месте его отхождения от аорты. Синдром проявляется постпрандиальной болью в эпигастрии (через 20 мин после еды), диспепсическими расстройствами, прогрессирующим похудением. Синдрому Данбара более подвержены молодые женщины астенического телосложения, которые имеют узкую грудную клетку и низкое расположение диафрагмы, способствующее экстравазальной компрессии. Для подтверждения диагноза выполняют УЗДГ висцеральных артерий брюшной аорты, мультиспиральную компьютерную томографию, мезентериальную ангиографию [50, 51].

Боль в области желудка может быть обусловлена заболеваниями сердца и сосудов (стенокардия и инфаркт миокарда, перикардит). Боль и чувство жжения в эпигастриальной области и за грудиной могут быть эквивалентом приступа стенокардии, интенсивная боль в эпигастриальной области может быть при атипичном течении инфаркта миокарда, его гастралгическом (абдоминальном) варианте [52]. Для исключения ИБС необходимо уточнить характер боли и ее иррадиацию, а также провоцирующие факторы. Появление боли чаще связано с физической или эмоциональной нагрузкой, реже с перееданием.

В ряде клинических ситуаций боль в эпигастриальной области может сопровождать патологию легких и грудной клетки (правосторонняя нижнедолевая пневмония, переломы нижних ребер, экссудативный плеврит), почек, мочеочечников, мочевого пузыря и репродуктивной системы.

ИНФЕКЦИИ И ИНВАЗИИ

Боль в желудке в сочетании со спазмами, тошнотой, рвотой или диареей может быть вызвана вирусной или бактериальной инфекциями, симптомы которых сохраняются 24–72 ч. Пищевые отравления обычно проявляются болью в желудке и диареей. Боль в желудке может отмечаться при таких бактериальных инфекциях, как ангина, при хронических нагноительных заболеваниях легких, легочной форме туберкулеза.

Туберкулез желудка встречается очень редко, обычно в терминальной фазе легочного туберкулеза. В последнее время, однако, у больных туберкулезом легких в результате длительного лечения противотуберкулезными препаратами обнаруживаются лекарственные гастриты. Заболевание может протекать бессимптомно или же сопровождаться болью в эпигастриальной области, отрыжкой, рвотой, резким снижением аппетита; как правило, наблюдаются общее истощение, лихорадка, повышенная потливость.

Разнообразие клинических проявлений хронического описторхоза, в том числе и по типу гастродуоденита, дало основание называть его «обезьяной в гастроэнтерологии» [1]. Можно выделить следующий диагностический стандарт описторхоза [37, 53]:

- наличие характерного анамнеза с указанием на употребление в пищу не подвергнутой достаточной кулинарной обработке речной рыбы семейства карповых из эндемического очага;
- наличие в общем анализе крови лейкоцитоза, преимущественно за счет увеличения количества эозинофилов;
- наличие в дуоденальном содержимом самих *Opisthorchis felinus* и их яиц;
- наличие в кале яиц *Opisthorchis felinus*;
- положительный тест реакции иммуноферментного анализа (ИФА) на описторхоз.

На территориях со средним и низким уровнем инвазированности населения описторхисами целесообразно использовать комплекс методов, включающий исследование ИФА с описторхозным антигеном и двух- или трехкратное исследование кала двумя копроовоскопическими методами [54].

Анизакидоз (*Anisakidosis*) – зоонозный гельминтоз из группы нематодозов, характеризующийся поражением ЖКТ, вызываемый паразитированием личиночных стадий нематод семейства *Anisakidae* в организме человека [55]. В настоящее время широкое распространение получили кулинарные традиции Японии, Китая, Кореи и ряда других стран Юго-Восточной Азии, где многие блюда готовят из полусырой или сырой рыбы (суши), кальмаров, ракообразных. Однако многие морские обитатели заражены личинками анизакид. Анизакиды – паразиты хищных

рыб, рыбаобразных птиц и водных млекопитающих. Окончательными хозяевами гельминтов, в кишечнике которых обитают половозрелые особи, являются китообразные и ластоногие млекопитающие, хрящевые рыбы (акулы и скаты), рыбаобразные птицы (цапля и др.). Выделяемые с испражнениями окончательных хозяев яйца гельминтов заглатываются промежуточными хозяевами – водными ракообразными, которые являются пищей для других ракообразных, моллюсков и рыб. Многие виды морских рыб являются дополнительными (резервуарными) хозяевами для анизакид. Долгое время считалось, что личинки анизакид безвредны для человека, поскольку не развиваются до половозрелой формы. Однако последующие наблюдения показали, что, попадая в пищеварительный тракт человека, живые личинки анизакид могут быть причиной серьезной, иногда с тяжелым исходом, болезни. Впервые у человека анизакидоз был зарегистрирован в Голландии в 1955 г. после употребления в пищу слабосоленой сельди. В обзоре австралийских ученых отмечено, что за период 1965–2022 гг. ими обнаружено описание 762 случаев анизакидоза [56].

Анизакидоз протекает как острое заболевание с аллергическими проявлениями. Инкубационный период при желудочной локализации процесса от 1 до 12 ч, при кишечной локализации 1–2 нед. Живые личинки анизакид, проглоченные с рыбой или рыбопродуктами, попав в ЖКТ, активно внедряются головным концом в слизистую и подслизистую оболочки любого отдела пищеварительного тракта – от глотки до толстого кишечника, но чаще – желудка и тонкой кишки, что клинически проявляется болью в эпигастриальной области и животе, тошнотой, рвотой. Основным методом диагностики и лечения – эндоскопический [57].

Новая коронавирусная инфекция характеризуется высокой частотой гастроэнтерологических симптомов, что является следствием поражения органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2, при этом наличие и выраженность гастроэнтерологических нарушений связано с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и ростом частоты осложнений. Дополнительным фактором, повреждающим ЖКТ является агрессивная поликомпонентная терапия инфекции. У пациентов с инфекцией COVID-19 часто выявляются признаки поражения системы органов пищеварения: боль в животе (преимущественно в эпигастриальной области), анорексия, тошнота, рвота, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение содержания альбумина [58, 59].

Гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома являются абдоминальная боль, снижение аппетита, анорексия, тошнота (рвота), диарея, уменьшение массы тела, повышение активности АЛАТ и АСАТ, повышение содержания билирубина [59, 60].

БОЛЬ В ЭПИГАСТРИИ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И СОСТОЯНИЯХ

Причиной боли в эпигастрии могут быть пищевая аллергия и ферментная недостаточность. Некоторые люди страдают непереносимостью молока, особенно его сахара

(лактозы). Прием различных пищевых аллергенов может вызывать боль в желудке.

Гастралгия нервная (*gastralgia nervosa*) – гастралгия при неврозах, не связанная с наличием патологического процесса в желудке, как правило, сочетается с ощущением вздутия, отрыжкой воздухом, позывами на рвоту. Гастралгия является наиболее частым проявлением невротических желудочных расстройств. Отмечается тесная зависимость между эмоциональным напряжением и появлением желудочных симптомов (боль, ощущения тяжести и распирания в подложечной области, жжение), отсутствие связи между жалобами и характером питания. Возможны 3 варианта нервной гастралгии: собственно невротические расстройства функций ЖКТ, невротическая фиксация умеренно выраженной патологии органов пищеварения и неврозоподобные расстройства, осложняющие течение хронических гастроэнтерологических заболеваний [1, 61].

Близки к *gastralgia nervosa* и гастроэнтерологические проявления предменструального синдрома (ПМС). Клиническая сущность данной нозологической формы заключается в появлении во второй половине менструального цикла разнообразных расстройств нервно-психического, вегетативно-сосудистого и обменно-эндокринного характера. С точки зрения интерниста, ПМС заслуживает внимания потому, что подчас «имитирует» заболевания внутренних органов и заметно ухудшает течение экстрагенитальной патологии. Больные ПМС часто предъявляют жалобы на расстройство системы пищеварения, среди них боли в эпигастриальной области и других отделах живота, тошноту, рвоту, изменения аппетита, вздутие живота и метеоризм, расстройства функции кишечника (диарея) [1].

Боли в эпигастриальной области могут отмечаться у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы, сахарным диабетом (СД), ожирением, гиперпаратиреозом [62]. Исследования моторно-эвакуаторной функции СД методами скинтиграфии, электрогастрографии, антродуоденальной манометрии позволили выделить основную гастроэнтерологическую проблему пациентов с СД, которая обозначается как *gastroparesis diabetorum*, или диабетический гастропарез [63, 64].

Гастропарез – хроническое заболевание, характеризующееся ослаблением моторики антрального отдела желудка с замедлением эвакуации содержимого, что проявляется совокупностью гастроэнтерологических симптомов, включая боль в эпигастрии, раннее насыщение, постпрандиальное чувство полноты, тошноту, рвоту, вздутие живота и срыгивание при отсутствии обструкции выходного отдела желудка [65]. Наиболее распространенная этиология гастропареа кроме уже упомянутого СД включает послеоперационный и постинфекционный, однако во многих случаях он является идиопатическим. Клиническая картина и естественное течение варьируют в зависимости от этиологии. Сканирование желудка и ¹³С-октановый дыхательный тест обеспечивают наиболее достоверную оценку гастропареа [66–68].

Эпигастриальная боль может отмечаться при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ДЗСТ), в первую очередь, при системной склеродермии и системной красной

волчанке [69, 70]. Боль в эпигастральной области при ДЗСТ часто сочетается с аутоиммунной дисфагией [71].

Еще одна возможная причина эпигастральной боли – наличие инородного тела в желудке. bezoar желудка – это опухоль инородного тела, возникающая в результате скопления неперевариваемого материала в желудке. Трихобезоар является одним из них и часто встречается у молодых женщин, страдающих психическими расстройствами. bezoar желудка имеет первоначально бессимптомное течение на протяжении многих лет, пока не достигнет размеров, при которых проявляются симптомы [72, 73].

К основным экзогенным факторам, которые могут приводить к появлению боли в эпигастральной области относятся алкоголь, курение и лекарственные препараты. Список лекарственных препаратов достаточно широк, и в него входят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероидные гормоны (ГКС), антибактериальные препараты, сердечные гликозиды, препараты железа и калия, блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллины, отхаркивающие средства, трициклические антидепрессанты и другие [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курация гастроэнтерологических больных свидетельствует, что пациенты с заболеваниями ЖКТ часто имеют миксты (от латинского *mixtio* – смешивание) болевых

синдромов. Это в полной мере относится и к боли в эпигастральной области, что обуславливает необходимость оценивать всю полноту и сложность клинической симптоматики. В реальной клинической практике можно выделить 2 варианта микстов болевых синдромов: комбинированный, когда у пациента текущий болевой синдром является многокомпонентным, и последовательный, когда имеется целый ряд причинных факторов развития болевого синдрома, которые манифестируют последовательно.

Представленные в рамках обзора нозологические формы не являются полным перечнем заболеваний и состояний, в клинической картине которых присутствует боль эпигастральной области, но все же составляют большую часть встречающихся болезней, которые необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

Перечень заболеваний и состояний, при которых в клинической картине встречается боль в эпигастрии, свидетельствует о том, что дифференциальная диагностика этого синдрома является междисциплинарной проблемой и представляет интерес не только для гастроэнтеролога и терапевта, но и для хирурга, кардиолога, ревматолога, инфекциониста, эндокринолога, невролога, гинеколога и врачей других специальностей.

Поступила / Received 15.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024
Принята в печать / Accepted 04.07.2024

Список литературы / References

1. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(2):7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/shbwtr>.
2. Trukhan DI, Tarasova LV. Pain in the stomach area: issues of differential diagnosis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2013;(2):7–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/shbwtr>.
3. Трухан ДИ, Филимонов СН. *Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов*. М.: Практическая медицина; 2016. 168 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uvppkr>.
4. Robinson P, Perkins JC Jr. Approach to Patients with Epigastric Pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2016;34(2):191–210. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.12.012>.
5. Vij A, Zaheer A, Kamel IR, Porter KK, Arif-Tiwari H, Bashir MR et al. ACR Appropriateness Criteria® Epigastric Pain. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(11S):S330–S339. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.08.006>.
6. Lukic S, Mijac D, Filipovic B, Sokic-Milutinovic A, Tomasevic R, Krstic M, Milosavljevic T. Chronic Abdominal Pain: Gastroenterologist Approach. *Dig Dis*. 2022;40(2):181–186. <https://doi.org/10.1159/000516977>.
7. Lambert C, Mahévas T, Gobert D, Bravetti M, Radzik A, Poujol-Robert A et al. Epigastric pain. *Rev Med Interne*. 2022;43(4):260–261. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.07.007>.
8. Vakil N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):767–774. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.89>.
9. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
10. Crafa P, Franceschi M, Rodriguez Castro KI, Barchi A, Russo M et al. Functional Dyspepsia. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020069. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10150>.
11. Kawada T. Epigastric Pain Syndrome, Functional Dyspepsia, and Sleep Disturbance. *Dig Dis Sci*. 2021;66(7):2466–2467. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07036-9>.
12. Vakil N. Epigastric pain in dyspepsia and reflux disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3(Suppl. 4):S16–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671510/>.
13. Zhang MY, Tan ND, Li YW, Sifrim D, Pandolfino JE, Xiao YL, Chen MH. Esophageal symptoms versus epigastric symptoms: Relevance for diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Dig Dis*. 2020;21(12):696–704. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12946>.
14. Musbahi A, Mahawar K. Hiatal hernia. *Br J Surg*. 2023;110(4):401–402. <https://doi.org/10.1093/bjs/znac449>.
15. Phillips RA, Nadel ES, Brown DF. Epigastric pain. *J Emerg Med*. 2006;30(1):81–84. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.11.014>.
16. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(11):104–114. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/selubp>.
17. Trukhan DI, Tarasova LV. The clinical symptoms, diagnostics and treatment of chronic duodenitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(11):104–114. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/selubp>.
18. Dilawari JB, Blendis LM, Edwards DA. Epigastric pain in duodenal ulcer. *Br Med J*. 1975;2(5965):254–255. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5965.254>.
19. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yebo A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019;132(4):447–456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>.
20. Tuerk E, Doss S, Polsley K. Peptic Ulcer Disease. *Prim Care*. 2023;50(3):351–362. <https://doi.org/10.1016/j.pcp.2023.03.003>.
21. Gockel I, Hartmann W, Köhler H, Leonhardi J, Heyn S, Thieme R. Epigastric pain in "gastric tumors": The hummingbird among the differential diagnoses. *Chirurg*. 2022;93(4):395–398. <https://doi.org/10.1007/s00104-021-01522-6>.
22. Hashash JG, El-Haddad A, Barada K. Acute Epigastric Abdominal Pain Post-Gastric Polypectomy. *Gastroenterology*. 2018;154(4):e12–e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.061>.
23. Kroupa R, Pavlik T, Konecny S, Packova B, Dastych M, Pavlovsky Z, Dolina J. The association between duration of and indications for proton pump inhibitor use and risk of gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35(8):829–835. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002587>.
24. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ, Филимонов СН, Викторова ИА. *Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2014. 158 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vxanxi>.
25. Farmer AD, Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Br Med Bull*. 2009;91:123–136. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp026>.
26. Schulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151–163. <https://doi.org/10.5056/jnm16214>.

25. Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(9). <https://doi.org/10.1111/nmo.13053>.
26. 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>.
27. Simanenkova 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>.
28. Lee KJ. The Usefulness of Symptom-based Subtypes of Functional Dyspepsia for Predicting Underlying Pathophysiological Mechanisms and Choosing Appropriate Therapeutic Agents. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(3):326–336. <https://doi.org/10.5056/jnm21042>.
29. Grassi R, Romano S, Pinto A, Romano L. Gastro-duodenal perforations: conventional plain film, US and CT findings in 166 consecutive patients. *Eur J Radiol.* 2004;50(1):30–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2003.11.012>.
30. Eda H, Oshima T, Hirota S, Miwa H. Endoscopic findings in a patient with epigastric pain. *Gut.* 2022;71(1):9–77. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322332>.
31. Al-Abachi KT. Diagnostic value of endoscopy in adult patients with dyspepsia. *Prz Gastroenterol.* 2022;17(4):274–279. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.112250>.
32. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шептулин АА, Трухманов АС, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
33. Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55–70 (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
34. Лазебник ЛБ, Бордин ДС, Дехнич НН, Козлов РС, Тряпышко АА. VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения). Проект. 2021. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical/>.
35. Testa A, Lauritano EC, Giannuzzi R, Pignataro G, Casagrande I, Gentiloni Silveri N. The role of emergency ultrasound in the diagnosis of acute non-traumatic epigastric pain. *Intern Emerg Med.* 2010;5(5):401–409. <https://doi.org/10.1007/s11739-010-0395-4>.
36. Grassi R, Romano S, Pinto A, Romano L. Gastro-duodenal perforations: conventional plain film, US and CT findings in 166 consecutive patients. *Eur J Radiol.* 2004;50(1):30–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2003.11.012>.
37. Recognizing and understanding illnesses: epigastric pain as the chief symptom. *Lindner UK. Pflege Z.* 2008;61(4):232–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18481708/>.
38. Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Давыдов ЕЛ. Холестерокардиальный синдром в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;4(4):212–219. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-212-219>.
39. Trukhan DI, Degovtsov EN, Davydov EL. Cholecystocardial syndrome in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;4(4):212–219. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-212-219>.
40. Трухан ДИ, Викторова ИА, Иванова ДС. Актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит; 2023. 127 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/cuhzdl>.
41. Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Ikeda G, Noda H, Kirita K et al. Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch.* 2020;87(1):2–6. <https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2020.87-101>.
42. Ashraf H, Colombo JP, Marucci V, Rhoton J, Olowoye O. A Clinical Overview of Acute and Chronic Pancreatitis: The Medical and Surgical Management. *Cureus.* 2021;13(11):e19764. <https://doi.org/10.7759/cureus.19764>.
43. Futagami S, Wakabayashi M. Pancreatic Dysfunction and Duodenal Inflammatory Responses Co ordinate with Refractory Epigastric Pain Including Functional Dyspepsia: A Narrative Review. *J Nippon Med Sch.* 2022;89(3):255–262. <https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022.89-311>.
44. Ferreira-Aparicio FE, Gutiérrez-Vega R, Gálvez-Molina Y, Ontiveros-Neveas P, Athie-Gutiérrez C, Montalvo-Javé EE. Diverticular disease of the small bowel. *Case Rep Gastroenterol.* 2012;6(3):668–676. <https://doi.org/10.1159/000343598>.
45. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит; 2022. 223 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/txylvk>.
46. Ballou S, Singh P, Nee J, Rangan V, Irturro J, Geeganage G et al. Prevalence and Associated Factors of Bloating: Results From the Rome Foundation Global Epidemiology Study. *Gastroenterology.* 2023;165(3):647–655.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.05.049>.
47. Zvenigirodskaia LA, Kuznetsov MP, Samsonova NG, Taranchenko IuV. Chronic ischemic disease of the digestive system. *Ekspr Klin Gastroenterol.* 2002;2(2):13–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046377/>.
48. Zvenigirodskaia LA, Samsonova NG. Chronic ischemic disease of the digestive system: clinical course variants, diagnostics, and treatment. *Ekspr Klin Gastroenterol.* 2007;2(2):74–79. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17539349/>.
49. van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN. Chronic splanchnic ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15(1):99–119. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0158>.
50. Kolkman JJ, Mensink PB, van Petersen AS, Huisman AB, Geelkerken RH. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;241:9–16. <https://doi.org/10.1080/00855920410010933>.
51. Schuppisser M, Khalouf J, Abbassi Z, Erne M, Vettorel D, Paroz A, Naiken SP. Abdominal Mondor disease mimicking acute appendicitis. *Int J Surg Case Rep.* 2016;20:37–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.12.031>.
52. Desai V, Sajjana G, Kakadiya R, Jena A, Gupta P, Sharma V. Mondor's disease in a patient with ulcerative colitis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2023;53(1):53–54. <https://doi.org/10.1177/14782715221145615>.
53. Iqbal S, Chaudhary M. Median arcuate ligament syndrome (Dunbar syndrome). *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(5):1172–1176. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-846>.
54. Vovchuk IM, Khromykh KV, Formanchuk TV, Chyhir IV. Dunbar syndrome: clinical manifestation in adults, diagnostic problems (case report). *Wiad Lek.* 2022;75(7):1801–1804. <https://doi.org/10.36740/WLek202207135>.
55. Трухан ДИ, Филимонов СН, Темникова ЕА. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. Герпетические аспекты в кардиологии. СПб.: СпецЛит; 2022. 365 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rplneq>.
56. Трухан ДИ, Рожкова МЮ, Иванова ДС, Трухан ЛЮ, Голошубина ВВ, Багешева НВ. Возможные причины развития синдрома боли в правом подреберье: в очаге описторхоза. *Клинический разбор в общей медицине.* 2021;2(10):20–25. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.10.00114>.
57. Trukhan DI, Rozhkova MYu, Ivanova DS, Trukhan LY, Goloshubina VV, Bagisheva NV. Possible causes of pain syndrome development in the right hypochondrium: in the focus of opisthorchosis. *Clinical Review for General Practice.* 2021;2(10):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.10.00114>.
58. Старостина ОЮ, Панюшкина ИИ. Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики описторхоза. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014;59(4):44–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sduojf>.
59. Starostina OYu, Panushkina II. The comparative characteristic of methods of laboratory diagnosis of opisthorchiasis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2014;59(4):44–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sduojf>.
60. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Гельминтозы: актуальные вопросы. *Consilium Medicum.* 2013;15(12):52–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rtggbf>.
61. Trukhan DI, Tarasova LV. Helminthiasis: current issues. *Consilium Medicum.* 2013;15(12):52–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rtggbf>.
62. Shamsi S, Barton DP. A critical review of anisakidosis cases occurring globally. *Parasitol Res.* 2023;122(8):1733–1745. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07881-9>.
63. Shimamura Y, Muwanwella N, Chandran S, Kandel G, Marcon N. Common Symptoms from an Uncommon Infection: Gastrointestinal Anisakiasis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:5176502. <https://doi.org/10.1155/2016/5176502>.
64. Гриневич ВВ, Губонина ИВ, Дошечин ВЛ, Котовская ЮВ, Кравчук ЮА, Педь ВИ и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус. 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
65. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, Kotovskaya YuV, Kravchuk YuA, Ped VI et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-88002020-2630>.
66. Elbeltagi R, Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS. COVID-19-induced gastrointestinal autonomic dysfunction: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2023;11(22):5252–5272. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i22.5252>.
67. Jin S, Lu X, Xu C. COVID-19 induces gastrointestinal symptoms and affects patients' prognosis. *J Int Med Res.* 2022;50(10):3000605221129543. <https://doi.org/10.1177/03000605221129543>.
68. Marilov VV. A transition of a functional disease to an organic psychosomatic disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2006;106(1):21–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16457129/>.
69. Трухан ДИ, Викторова ИА. *Нефрология. Эндокринология. Гематология.* СПб.: СпецЛит; 2023. 352 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/dqfpmu>.
70. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. *Практическая медицина.* 2014;1(77):41–45. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rxqywr>.
71. Tarasova LV, Trukhan DI. Diabetic gastroparesis: focus on the choice of a prokinetic. *Practical Medicine.* 2014;1(77):41–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rxqywr>.

64. Fujishiro M, Kushiya A, Yamazaki H, Kaneko S, Koketsu Y, Yamamoto Y et al. Gastrointestinal symptom prevalence depends on disease duration and gastrointestinal region in type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6694–6704. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6694>.
65. Gilbert RJ, Siamwala JH, Kumar V, Thompson CC, Shikora SA. Reconsideration of the Gastroparetic Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2023;25(4):75–90. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00865-w>.
66. Bekkelund M, Sangnes DA, Gunnar Hatlebakk J, Aabakken L. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(1):8–17. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1558280>.
67. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019;68(12):2238–2250. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318712>.
68. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2333–2348. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2333>.
69. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, Zeng X. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(11):1127–1138. <https://doi.org/10.1177/0961203317707825>.
70. Трухан ДИ, Филимонов СН, Викторова ИА. *Клиника, диагностика и принципы лечения основных ревматических болезней.* СПб.: СпецЛит; 2023. 239 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mvzgbg>.
71. Shaik MR, Shaik NA, Mikdashi J. Autoimmune Dysphagia Related to Rheumatologic Disorders: A Focused Review on Diagnosis and Treatment. *Cureus.* 2023;15(7):e41883. <https://doi.org/10.7759/cureus.41883>.
72. Huaco Aranguri AA, Orduña Carpio RA, Ortiz Castro C, Delgado Gonzales M, Haito Chávez Y. Gastric trichobezoar: case report and literature review. *Rev Gastroenterol Peru.* 2022;42(3):193–198. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746501/>.
73. Daoud R, Tlili A, Fendri S, Akroui A, Trigui A, Boujelbene S. Gastric trichobezoar: An uncommon cause of epigastric pain: A case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(4):e05653. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5653>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан
 Написание текста – Д.И. Трухан
 Обзор литературы – Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова
 Анализ материала – Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова
 Редактирование – Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan
 Text development – Dmitry I. Trukhan
 Literature review – Dmitry I. Trukhan, Larisa V. Tarasova
 Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Larisa V. Tarasova
 Editing – Dmitry I. Trukhan, Larisa V. Tarasova
 Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Larisa V. Tarasova

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
Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чебоксары, Московский проспект, д. 9; tlarisagast18@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru
Larisa V. Tarasova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 9, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 428015, Russia; tlarisagast18@mail.ru

Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии

И.В. Маев¹, М.А. Овсепян¹, Д.Н. Андреев^{1✉}, dna-mit8@mail.ru, Е.В. Баркалова¹, Р.И. Шабуров^{1,2}, Л.А. Тарарина¹

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

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2

Резюме

Введение. Причиной неэффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) могут являться функциональные заболевания пищевода, диагностика которых требует рН-импедансометрии.

Цель. Оценить клиническую эффективность терапии у пациентов с симптомами ГЭРБ после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования наблюдался 61 пациент с симптомами ГЭРБ. На основании Лионского консенсуса 2.0 и Римских критериев IV пациенты были разделены на фенотипы: неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), гиперчувствительный пищевод (ГП), функциональная изжога (ФИ). Выраженность симптомов оценивалась по 5-балльной шкале Лайкерта. Пациентам с НЭРБ назначался ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут), с ГП – ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) и селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрам 20 мг/сут), с ФИ – трициклический антидепрессант (ТЦА) (¼ таблетки amitriptилина на ночь). Длительность терапии во всех группах составляла 4 нед.

Результаты. Выраженность изжоги у пациентов с НЭРБ, ГП и ФИ до лечения в среднем составила 3,23 (95% ДИ 3,02–3,43) балла по шкале Лайкерта (сильная). На фоне проводимой терапии в группе пациентов с НЭРБ средний балл снизился с 3,48 (95% ДИ 3,23–3,74) до 0,77 (95% ДИ 0,53–1,01), в группе ГП с 2,92 (95% ДИ 2,41–3,42) до 0,83 (95% ДИ 0,30–1,36), а в группе ФИ с 2,86 (95% ДИ 2,41–3,30) до 0,86 (95% ДИ 0,41–1,30). У пациентов с НЭРБ терапия была эффективна в 85% случаев. Назначение ИПП + СИОЗС и ТЦА у пациентов с ГП и ФИ было эффективным в 83 и 79% соответственно.

Заключение. Дифференцированный подход к лечению у пациентов с симптомом изжоги на основании фенотипирования по данным суточной рН-импедансометрии позволяет оптимизировать терапию и повысить ее эффективность.

Ключевые слова: функциональные заболевания пищевода, неэрозивная рефлюксная болезнь, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога, лечение

Для цитирования: Маев ИВ, Овсепян МА, Андреев ДН, Баркалова ЕВ, Шабуров РИ, Тарарина ЛА. Оценка клинической эффективности терапии у пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии. *Медицинский совет.* 2024;18(15):22–29. <https://doi.org/10.21518/ms2024-406>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluating the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring

Igor V. Maev¹, Mariia A. Ovsepiyan¹, Dmitry N. Andreev^{1✉}, dna-mit8@mail.ru, Elena V. Barkalova¹, Rafik I. Shaburov^{1,2}, Larisa A. Tararina¹

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

² Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia.

Abstract

Introduction. The inefficiency of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) may be caused by functional esophageal diseases, which should be diagnosed by using pH-impedance monitoring.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring.

Materials and methods. A total of 61 patients with GERD symptoms were observed in a prospective study. The patients were categorized into 3 phenotypes based on the Lyon Consensus 2.0 and Rome criteria IV: nonerosive reflux disease (NERD), hypersensitive esophagus (HSE), functional heartburn (FH). The 5-point Likert scale was used to measure the severity of symptoms. NERD patients received PPI (omeprazole 20 mg twice daily), HSE patients received PPI (omeprazole 20 mg twice daily)

and a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (citalopram 20 mg daily), FH patients received tricyclic antidepressant (TCA) (amitriptyline ¼ tablet at the bedtime). The entire length of treatment in all groups was 4 weeks.

Results. The severity of heartburn in patients with NERD, HSE and FH before treatment averaged 3.23 (95% CI 3.02–3.43) points on the Likert scale (strong). Due to therapy, the average score in the NERD group decreased from 3.48 (95% CI 3.23–3.74) to 0.77 (95% CI 0.53–1.01), in the HSE group from 2.92 (95% CI 2.41–3.42) to 0.83 (95% CI 0.30–1.36), and in the FH group from 2.86 (95% CI 2.41–3.30) to 0.86 (95% CI 0.41–1.30). The efficacy of therapy in NERD patients was 85%. The efficacy of PPI + SSRI and TCA in patients with HSE and FH was 83% and 79%, respectively.

Conclusion. A differentiated approach to the treatment of patients with heartburn symptoms based on phenotyping using 24-h impedance-pH findings can help optimize the therapy and improve its efficiency.

For citation: Maev IV, Ovsepiyan MA, Andreev DN, Barkalova EV, Shaburov RI, Tararina LA. Evaluating the clinical efficacy of therapies in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease after phenotyping based on 24-h pH-impedance monitoring. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-406>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в клинической практике увеличивается число рефрактерных случаев, когда стандартная антисекреторная терапия оказывается неэффективной [1–4]. Вместе с тем достоверно известно, что общая популяция пациентов с симптомами ГЭРБ составляет гетерогенную группу с различными патофизиологическими механизмами возникновения изжоги, в связи с чем ИПП в ряде случаев могут не иметь точек приложения [5, 6]. Действительно, у 20–42% пациентов с изжогой отмечается неэффективность антисекреторной терапии, что может быть обусловлено в том числе наличием гиперчувствительного пищевода (ГП) и функциональной изжоги (ФИ) [7].

Пациенты с симптомами ГЭРБ в настоящее время рассматриваются как неоднородная популяция, которая включает в себя следующий спектр заболеваний (фенотипов): эрозивный эзофагит (ЭЭ) и неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), ГП, ФИ или перекрест этих состояний.

Принадлежность пациента с симптомами ГЭРБ к тому или иному фенотипу определяется на основании данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточной рН-импедансометрии [8–10].

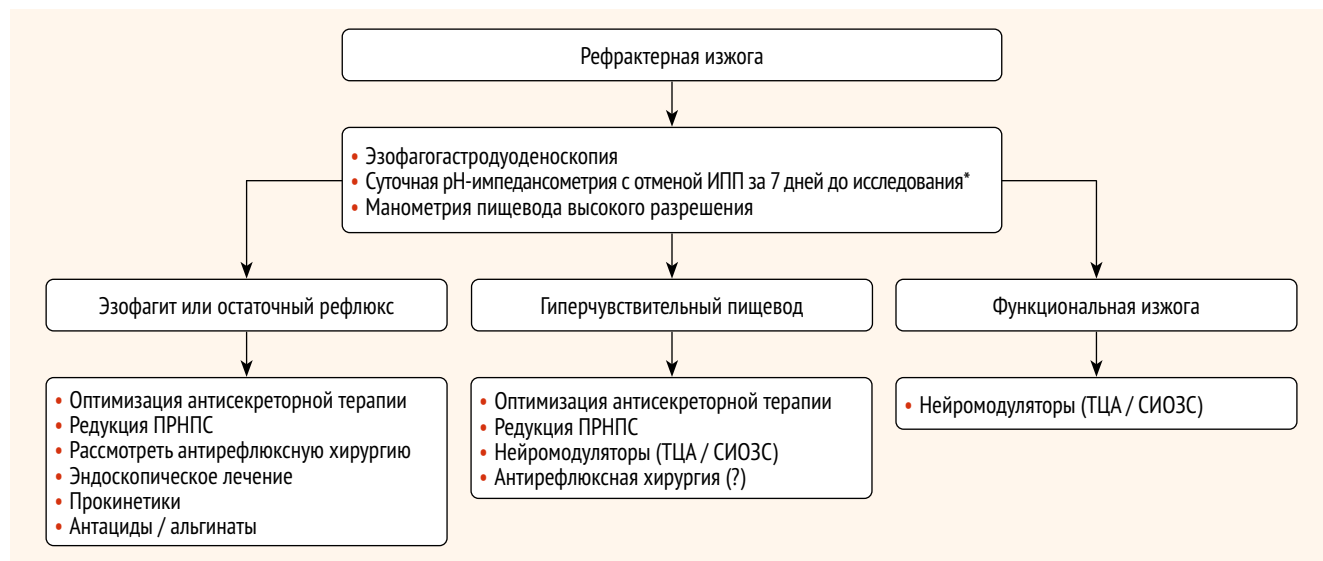
Согласно современным консенсусным документам, подходы к терапии пациентов с симптомами ГЭРБ различаются в зависимости от фенотипа и в ряде случаев требуют помимо ИПП назначения психотропных препаратов (рис. 1) [2, 5, 7, 11–13].

В российской популяции частота встречаемости фенотипов пациентов с симптомами ГЭРБ не известна. Нами было принято решение определить частоту НЭРБ, ГП и ФИ среди пациентов с симптомами ГЭРБ в смешанной популяции Москвы и Московской области до назначения традиционных схем лечения. Наряду с этим предпринята попытка оптимизировать терапию на основании принадлежности пациентов к тому или иному фенотипу с последующей оценкой эффективности такого подхода.

Цель – оценить клиническую эффективность терапии у пациентов с симптомами ГЭРБ после фенотипирования на основании суточной рН-импедансометрии.

● **Рисунок 1.** Алгоритм лечения пациентов с рефрактерной изжогой [3]

● **Figure 1.** Algorithm for the treatment of patients with refractory heartburn [3]



Примечание. ИПП – ингибитор протонной помпы; ПРНПС – преходящее расслабление нижнего пищевода сфинктера; ТЦА – трициклический антидепрессант; СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

* У пациентов с документально подтвержденной ГЭРБ в анамнезе (эрозивный эзофагит класса В, С, D по Лос-Анджелесской классификации, пептическая стриктура, пищевод Барретта или экспозиция кислоты в пищеводе >6% по данным суточной рН-импедансометрии) рН-импедансометрия должна быть выполнена на фоне приема ИПП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России на базе ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» в рамках проспективного наблюдательного исследования был обследован и находился под наблюдением 61 пациент с симптомами ГЭРБ.

Фенотипирование пациентов с симптомами ГЭРБ осуществлялось на основании данных ЭГДС, а также суточного рН-импеданс-мониторинга в соответствии с Лионским консенсусом 2.0 2023 г. и Римскими критериями IV пересмотра 2016 г. [8, 14]. Так, при ЭГДС у всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали изменения слизистой оболочки пищевода или определялся ЭЭ класс А по Лос-Анджелесской классификации. По данным суточной рН-импедансометрии критериями принадлежности пациентов с симптомами ГЭРБ к НЭРБ, ГП и ФИ являются экспозиции кислоты в пищеводе за сутки и связь симптомов с рефлюксами [8]. Экспозиция кислоты в пищеводе более 6% свидетельствует о наличии НЭРБ [8]. Напротив, при физиологических значениях экспозиции кислоты в пищеводе (менее 4%) можно говорить о наличии ГП и ФИ. При этом ГП характеризуется положительной связью симптомов с рефлюксами, в то время как при ФИ связь симптомов с рефлюксами отсутствует [8]. Наконец, диагноз ГП и ФИ считается убедительным при появлении симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза с частотой не менее 2 раз в нед. последние 3 мес. [14].

Оценка выраженности симптомов проводилась до и после лечения. Для определения степени выраженности изжоги использовалась шкала Лайкерта (табл. 1).

Со всеми пациентами были проведены образовательные беседы с объяснением механизмов возникновения изжоги в зависимости от фенотипа и даны рекомендации по оптимизации образа жизни. Выбор фармакотерапии определялся принадлежностью к тому или иному фенотипу. Пациентам с НЭРБ назначались ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды) [15]. Согласно современным рекомендациям, подходы к терапии пациентов с ГП и ФИ предусматривают назначение психотропных

● **Таблица 1.** Шкала оценки выраженности симптомов (по Лайкерту)

● **Table 1.** The symptom severity scale (Likert)

Баллы	Выраженность симптомов	Описание симптома
0	Отсутствует	Отсутствует
1	Слабая	Если не акцентировать внимание, то изжогу могу не замечать
2	Умеренная	Изжогу замечаю, но она не нарушает повседневную активность и сон
3	Сильная	Изжога значительно нарушает повседневную активность и сон
4	Очень сильная	Невозможность осуществлять привычную деятельность. Сон полностью нарушен

препаратов [2, 5, 7, 11–13]. В связи с этим ведение пациентов данных подгрупп осуществлялось как гастроэнтерологом, так и психотерапевтом. Консультация психотерапевта проводилась на основании письменного согласия пациента. После консультации психиатра у пациентов с ГП и ФИ была диагностирована соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы и рекомендовано скорректировать терапию с добавлением ТЦА или СИОЗС. Согласно литературным данным среди нейромодуляторов у пациентов с ГП наиболее эффективны СИОЗС [16, 17]. У пациентов с ФИ применяются как ТЦА, так и СИОЗС [18, 19]. Решение о том, какой нейромодулятор лучше использовать, зависит от сопутствующих заболеваний пациента и данных анамнеза. Среди СИОЗС наиболее селективным действием обладает циталопрам. Препарат характеризуется хорошей переносимостью, минимальным количеством побочных эффектов, самым низким риском лекарственных взаимодействий и отсутствием синдрома отмены [20]. Кроме того, это единственный препарат, действие которого изучалось у пациентов с ГП [21]. Наряду с этим известно, что среди ТЦА амитриптилин в малых дозах оказывает седативное и противотревожное действие, что особенно важно для пациентов с ФИ, которых зачастую беспокоят бессонница и тревога, что оказывает существенное влияние на восприятие симптомов [13]. Таким образом, по результатам междисциплинарного консилиума гастроэнтеролога и психиатра пациентам с ГП был рекомендован прием 20 мг циталопрама в сут. в сочетании с омепразолом 20 мг 2 раза в сут. за 30 мин. до еды. Назначение ИПП в подгруппе ГП было обусловлено положительной связью симптомов с физиологическими кислыми рефлюксами, что подтверждалось данными суточной рН-импедансометрии. В подгруппе ФИ пациентам назначалась ¼ таблетки амитриптилина на ночь. Длительность терапии во всех группах составляла 4 нед.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом №11-21 от 16.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все препараты назначались в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению.

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 22.021 (Бельгия) для 64-битных систем в среде Microsoft Windows 11 (США). Данные представлены в виде средней, медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью U-критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста всех обследованных лиц составила 45,0 года (95% ДИ 41,0–51,6) (табл. 2). Группы пациентов с симптомами ГЭРБ достоверно не различались по полу ($p = 1,0000$).

Частота встречаемости фенотипов пациентов с симптомами ГЭРБ составила: НЭРБ – 57%, ГП – 20%, ФИ – 23%. Согласно полученным данным выраженность изжоги

● **Таблица 2.** Распределение пациентов по возрасту и полу в группах
● **Table 2.** Age-gender distribution of patients in the groups

Группа	Абсолютное число, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст (медиана, 95% ДИ), лет
НЭРБ	35	14 (40)	21 (60)	53,0 (45,5–58,0)
ГП	12	8 (67)	4 (33)	36,5 (31,1–41,8)
ФИ	14	7 (50)	7 (50)	37,0 (31,9–44,0)

Примечание. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь; ГП – гиперчувствительный пищевод; ФИ – функциональная изжога; n – количество пациентов.

среди общего пула пациентов с НЭРБ, ГП и ФИ до начала лечения в среднем составила 3,23 (95% ДИ 3,02–3,43) балла по шкале Лайкерта (сильная). На фоне проводимой терапии во всех группах пациентов было отмечено достоверное снижение выраженности симптомов до 0–1 (отсутствует / слабая) (рис. 2). В группе пациентов с НЭРБ средний балл снизился с 3,48 (95% ДИ 3,23–3,74) до 0,77 (95% ДИ 0,53–1,01), в группе ГП – с 2,92 (95% ДИ 2,41–3,42) до 0,83 (95% ДИ 0,30–1,36), а в группе ФИ – с 2,86 (95% ДИ 2,41–3,30) до 0,86 (95% ДИ 0,41–1,30).

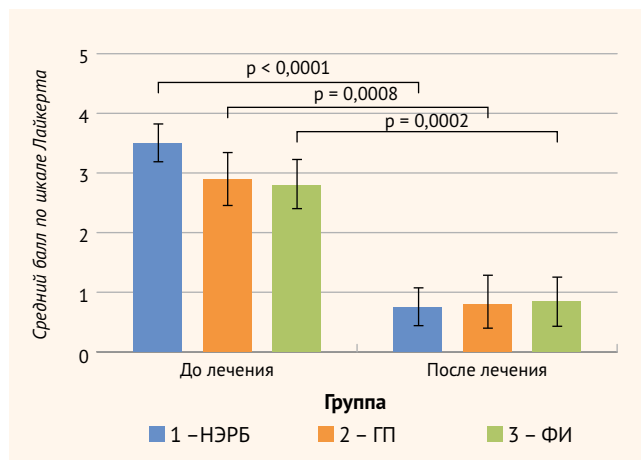
Нами проводилась клиническая оценка степени купирования изжоги на фоне лечения. Терапия считалась эффективной в случае полного купирования изжоги или снижения ее выраженности на 50% и более от исходного уровня по шкале Лайкерта. По результатам исследования у пациентов с НЭРБ терапия была эффективна в 85% случаев. Назначение ИПП + СИОЗС и ТЦА у пациентов с ГП и ФИ было эффективным в 83 и 79% соответственно (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным среди 61 пациента с симптомами ГЭРБ рефлюксная болезнь была причиной изжоги у 35 пациентов. ГЭРБ не имели 26 пациентов, что подтверждалось данными суточной рН-импедансометрии.

● **Рисунок 2.** Выраженность изжоги у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой до и после лечения

● **Figure 2.** Heartburn severity in patients with non-erosive reflux disease, hypersensitive esophagus and functional heartburn before and after treatment



НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь; ГП – гиперчувствительный пищевод; ФИ – функциональная изжога

Из них у 12 пациентов был диагностирован ГП, а у 14 – ФИ. Таким образом, 57% пациентов с симптомами ГЭРБ имели прямое показание к назначению ИПП, в то время как 43% требовали более тщательного подхода к терапии. Это согласуется с Римским консенсусом IV пересмотра, согласно которому клинический ответ на антисекреторную терапию не является достоверным критерием наличия рефлюкса, поскольку возникновение изжоги могут обуславливать другие механизмы, в том числе висцеральная гиперчувствительность [14].

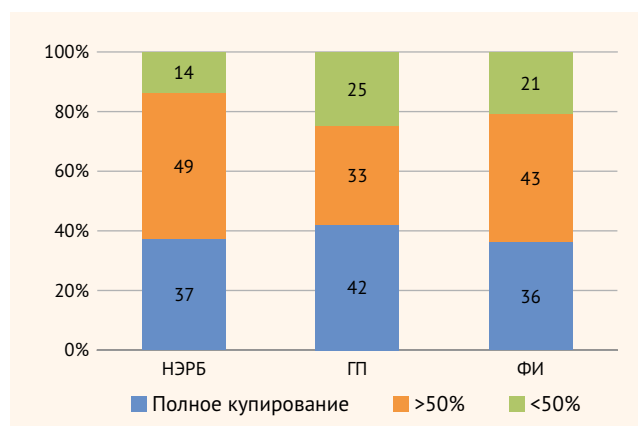
В зависимости от фенотипа подходы к терапии пациентов с симптомами ГЭРБ различаются [2, 5, 7, 11–13].

У большинства пациентов с нетяжелой ГЭРБ состояние обычно улучшается за счет оптимизации образа жизни (уменьшение стресса и снижение потребления продуктов-триггеров, диафрагмальное дыхание, отказ от курения и поздних приемов пищи, сон с возвышенным головным концом кровати при наличии ночных симптомов, снижение массы тела), терапии ИПП и использования дополнительных препаратов в случае необходимости [12, 15, 22, 23]. Согласно нашей работе, оптимизация образа жизни и стандартная терапия антисекреторными препаратами была эффективна более чем у 80% пациентов с НЭРБ, что согласуется с вышеуказанными данными.

Важным аспектом лечения любого функционального желудочно-кишечного расстройства является

● **Рисунок 3.** Степень купирования изжоги на фоне проводимой терапии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, гиперчувствительным пищеводом и функциональной изжогой

● **Рисунок 3.** Degrees of heartburn relief during therapy in patients with non-erosive reflux disease, hypersensitive esophagus and functional heartburn



НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь; ГП – гиперчувствительный пищевод; ФИ – функциональная изжога

объяснение пациенту взаимосвязей между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом, а также потенциальных механизмов нарушения их регуляции, что зачастую требует междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов с привлечением врача-психотерапевта. Обучение пациента вместе с оценкой симптомов должно быть частью каждого визита к врачу, особенно перед обсуждением вариантов лечения [24]. Наряду с этим при подтверждении функционального расстройства необходимо акцентировать внимание пациента на доброкачественном течении данного заболевания.

Поскольку у пациентов с ГП симптом изжоги зачастую обусловлен физиологическими кислыми рефлюксами, терапия первой линии включает все те же принципы, которые используются для лечения ГЭРБ. При этом роль коррекции диеты и образа жизни у пациентов с ГП остается неизвестной. Наряду с этим показана высокая эффективность H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов и ИПП в купировании изжоги у таких пациентов [25].

У пациентов с ФИ антисекреторные препараты не имеют точек приложения. Однако показано косвенное влияние на чувствительность пищевода при применении H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов, которые могут служить висцеральными анальгетиками, модулируя пороги восприятия боли и, таким образом, способствуют уменьшению симптомов при ФИ [26].

В случае положительной связи симптомов пациента со стойкими некими или кислыми рефлюксами, а также при отсутствии эффекта от антисекреторной терапии у пациентов с ГП возможно рассмотрение хирургических методов антирефлюксного лечения [27, 28]. Однако согласно современным рекомендациям при ГП необходимо избегать рутинного применения хирургического лечения. Решение о фундопликации должно быть взвешенным, и рассматривать такой подход необходимо только у небольшого числа тщательно отобранных пациентов с ГП [25]. Это обусловлено небольшим количеством работ по оценке эффективности антирефлюксной хирургии у этой группы пациентов, что требует дополнительных исследований. В свою очередь у пациентов с ФИ хирургическое лечение не должно рассматриваться вообще, поскольку не имеет точек приложения и не оказывает влияния на купирование симптомов [29].

Основой терапии ГП и ФИ являются нейромодуляторы: ТЦА и СИОЗС, что обусловлено необходимостью снижения гиперчувствительности пищевода и коррекции сопутствующих психологических нарушений, таких как депрессия, тревога, эмоциональная лабильность [13, 19, 30]. Важно отметить, что СИОЗС обладают только 5-гидрокситриптаминовой активностью и, следовательно, имеют меньше побочных эффектов по сравнению с ТЦА. Кроме того, отмечается лучшая переносимость этого класса препаратов по сравнению с ТЦА. Начальная и максимальная доза СИОЗС при функциональных расстройствах пищевода различается в зависимости от препарата: флуоксетин 10–80 мг/день, пароксетин 10–60 мг/день, циталопрам 10–40 мг/день и сертралин 25–200 мг/сут соответственно [25].

Необходимо отметить, что работ, оценивающих эффективность нейромодуляторов у пациентов с ГП, практически нет. Единственным препаратом, который был исследован у пациентов с ГП, является циталопрам, представитель группы СИОЗС. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 75 пациентов с ГП проводилась оценка циталопрама в дозе 20 мг по сравнению плацебо в купировании симптома изжоги. В конце периода наблюдения, который длился 6 мес., сохранение симптома изжоги отмечалось у 38,5% пациентов, получавших циталопрам, и у 66,7% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,021$). Таким образом была показана эффективность циталопрама у пациентов с ГП [21].

Решение о том, какой нейромодулятор лучше использовать при ФИ, зависит от сопутствующих заболеваний пациента и данных анамнеза [19]. В связи с этим эксперты ряда консенсусных документов рекомендуют эмпирически применять любой доступный препарат из вышеуказанных групп в стандартной дозировке [2, 13]. В нашей работе у пациентов с подтвержденным диагнозом ГП или ФИ терапия ТЦА и СИОЗС была эффективна в 80% случаев, что подтверждает обоснованность такого подхода.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к пациентам с изжогой. Назначение антисекреторных препаратов показано преимущественно пациентам с НЭРБ и части пациентам с ГП при наличии связи симптомов с физиологическими кислыми рефлюксами. Антисекреторные препараты при ФИ не имеют точек приложения. Без проведения полного спектра диагностики пациенты с ФИ зачастую попадают в категорию рефрактерной ГЭРБ и длительно могут получать неэффективную терапию, в связи с чем следует избегать рутинного назначения ИПП пациентам с изжогой без предварительного тщательного обследования.

Вместе с тем даже такое таргетирование терапии в зависимости от фенотипизации не обладает потенциалом к абсолютному купированию симптомов у каждой категории пациентов. На настоящий момент появляется все больше данных о релевантности роли нарушения цитопротективных и барьерных свойств слизистой оболочки пищевода в генезе НЭРБ и формировании рефрактерности [31]. Межклеточные контакты обеспечивают целостность барьерной функции слизистой оболочки пищевода в целях ее протекции от различных экзогенных внутрипросветных веществ, обладающих детергентными свойствами. Кисотно-пептическая атака у пациентов с ГЭРБ приводит к альтерации экспрессии ряда белков плотных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода. Последнее приводит к повышению проницаемости слизистой, что способствует проникновению ионов водорода и других веществ в подслизистый слой, где они стимулируют терминали нервных волокон, играя роль в индукции и персистенции симптоматики заболевания. Вышеперечисленные данные актуализировали изучение эффективности цитопротективных препаратов, тропных к ЖКТ, в рамках комплексной терапии ГЭРБ, включая ребагипид (Ребагит) [31].

Основными механизмами действия ребамипида являются регуляция синтеза эндогенных простагландинов и опосредованное увеличение скорости заживления эрозивно-язвенных дефектов слизистой [31]. Помимо этого, препарат обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, нормализует уровень медиаторов воспаления, способствует улучшению кровоснабжения слизистой, поддерживает эпителиальный барьер путем репарации плотных контактов клеток [31]. В сравнительном экспериментальном исследовании с применением ребамипида на модельных животных с ГЭРБ было продемонстрировано его синергическое действие с ИПП в рамках восстановления защитного баланса слизистой оболочки пищевода, что выражалось в увеличении экспрессии белков клаудина-3 и клаудина-4 в группе животных, получавших комбинацию ИПП с ребамипидом [32]. Клинические исследования эффективности ребамипида в рамках комплексной терапии ГЭРБ в настоящее время немногочисленны, однако демонстрируют положительное влияние включения данного препарата в комплексную терапию пациентов с ГЭРБ [9]. В проспективном рандомизированном исследовании N. Yoshida et al. в 2010 г. было показано, что совместное применение лансопризола и ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в течение 12-месячного периода наблюдения в сравнении с монотерапией лансопризолом. Так, у 52,4% пациентов, принимавших лансопризол, наблюдались рецидивы симптомов ГЭРБ, тогда как в группе комбинированной терапии этот показатель составил 20% ($p < 0,05$) [33]. В крупном мультицентровом исследовании S.J. Hong et al. в 2016 г. с участием 501 пациента с ГЭРБ было продемонстрировано, что

комбинация эзомепразола и ребамипида оказалась более эффективной при купировании симптоматики забоевания, нежели монотерапия эзомепразолом по данным специальных опросников. Среднее уменьшение общего количества симптомов через 4 нед. лечения составило $-18,1 \pm 13,8$ балла в группе комбинированной терапии и $-15,1 \pm 11,9$ балла в группе монотерапии ($p = 0,011$). По сравнению с исходным уровнем отмечался более выраженный регресс симптоматики ГЭРБ в группе комбинированной терапии по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ($-8,4 \pm 6,6$ против $-6,8 \pm 5,9$, $p = 0,009$) [34]. Исходя из вышеперечисленных результатов, вполне обоснованно назначать пациентам с истинной НЭРБ комбинированную терапию ИПП + ребамипид для потенцирования клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, суточная рН-импедансометрия рассматривается как неотъемлемая часть диагностического алгоритма пациентов с симптомами ГЭРБ, поскольку является единственным методом, который позволяет дифференцировать пациентов на НЭРБ, ГП и ФИ. Это обуславливает необходимость более широкого внедрения данной методики в рутинной клинической практике, поскольку более точная диагностика пациентов с симптомами ГЭРБ способствует таргетному назначению препаратов и повышает эффективность терапии.

Поступила / Received 27.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024



Список литературы / References

- Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1250–1261.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014>.
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. <https://doi.org/10.1111/nmo.14075>.
- Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G et al. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765061. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765061>.
- Davis TA, Gyawali CP. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(1):17–28. <https://doi.org/10.5056/jnm23145>.
- Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, De Bortoli N, Visaggi P, Furnari M et al. How safe are heartburn medications and who should use them? *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(8):643–652. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2238592>.
- Маев ИВ, Бусарова ГА, Андреев ДН. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 648 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html>.
- Domingues G, Moraes-Filho JPP, Fass R. Refractory Heartburn: A Challenging Problem in Clinical Practice. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):577–582. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4927-5>.
- Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361–371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>.
- Маев ИИ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
- Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Овсепян МА, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789276-83>.
- 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://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Storonova OA, Kucheryavyy YA, Barkalova EV et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. (In Russ.) <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32780>.
- Маев ИВ, Дичева ДТ, Андреев ДН. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;4(4):18–22. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/gastro_4_2012/podkhody_k_individualizatsii_lecheniya_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni.html.
- Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Approaches to the individualization of the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;4(4):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/6449>.
- Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Chang K, Kahrilas PJ, Katz PO et al. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
- Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286–2293. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.034>.

14. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>.
15. 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>.
16. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):365–370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02772.x>.
17. Ostovaneh MR, Saedi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):670–678. <https://doi.org/10.1111/nmo.12313>.
18. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):603–610. <https://doi.org/10.1111/nmo.12339>.
19. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1314–1326. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.057>.
20. Порошина ЕГ. Антидепрессанты в практике терапевта. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2019. 52 с. Режим доступа: <http://szgmu-psychiatry.ru/f/antidepressanty.pdf>.
21. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1662–1667. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.179>.
22. Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Перспективы лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(2):15–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rxbwvz>.
Kucheryavy YuA, Andreev DN. Prospects of acid-related diseases treatment. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii*. 2014;(2):15–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rxbwvz>.
23. 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, Kucheryavy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):4–11. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387>.
24. Gabbard S, Vijayvargiya S. Functional heartburn: An underrecognized cause of PPI-refractory symptoms. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(12):799–806. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.19006>.
25. Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495–503. <https://doi.org/10.5056/jnm17097>.
26. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, Miner PB Jr. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(9):975–982. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x>.
27. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(9):1382–1390. <https://doi.org/10.1111/nmo.12838>.
28. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut*. 2011;60(4):435–441. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224824>.
29. Khajanchee YS, Hong D, Hansen PD, Swanström LL. Outcomes of antireflux surgery in patients with normal preoperative 24-hour pH test results. *Am J Surg*. 2004;187(5):599–603. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.01.010>.
30. 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. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>.
31. Андреев ДН, Заборовский АВ, Лобанова ЕГ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2021;(5):30–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-30-37>.
Andreev DN, Zaborovskiy AV, Lobanova EG. Gastroesophageal reflux disease: new approaches to optimizing pharmacotherapy. *Meditinskiy Sovet*. 2021;(5):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-30-37>.
32. Gweon TG, Park JH, Kim BW, Choi YK, Kim JS, Park SM et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):46–50. <https://doi.org/10.5009/gnl17078>.
33. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, Suzuki T, Takagi T, Ichikawa H, Yoshikawa T. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3393–3398. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1166-9>.
34. Hong SJ, Park SH, Moon JS, Shin WG, Kim JG, Lee YC et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016;10(6):910–916. <https://doi.org/10.5009/gnl15537>.

Вклад авторов:

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

Концепция и дизайн исследования – И.В. Маев, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова, Л.А. Тарарина

Написание текста – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев

Сбор и обработка материала – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова

Обзор литературы – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев

Анализ материала – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, Е.В. Баркалова, Л.А. Тарарина

Статистическая обработка – Д.Н. Андреев

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

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

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Rafik I. Shaburov, Larisa A. Tararina

Study concept and design – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Larisa A. Tararina

Text development – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

Collection and processing of material – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova

Literature review – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

Material analysis – Igor V. Maev, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Elena V. Barkalova, Larisa A. Tararina

Statistical processing – Dmitry N. Andreev

Editing – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev

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

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; igormaev@rambler.ru

Овсепян Мария Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>; proped2022@gmail.com

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в 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

Баркалова Елена Вячеславовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>; maslovaalena@mail.ru

Шабуров Рафик Исакович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; главный врач, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; rafik1967@rambler.ru

Тарарина Лариса Анатольевна, старший преподаватель кафедры фармакологии, младший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8006-698X>; pharmacology@list.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; igormaev@rambler.ru

Mariia A. Ovsepiyan, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>; solnwshko@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher, Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>; dna-mit8@mail.ru

Elena V. Barkalova, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>; maslovaalena@mail.ru

Rafik I. Shaburov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Chief Medical Officer, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>; rafik1967@rambler.ru

Larisa A. Tararina, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Junior Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8006-698X>; pharmacology@list.ru

Распространенность и особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации

П.Н. Ахмедова, <https://orcid.org/0009-0009-3232-3617>, 11.08.2010a@mail.ru

Н.У. Чамсутдинов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3124-0272>, nauchdoc60@mail.ru

Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, площадь Ленина, д. 1

Резюме

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. В последние десятилетия с целью изучения ее распространенности использовались различные опросники: GERD-Q, QUEST, FSSG, RDQ, GERD-HRQL, применение которых позволило установить отчетливую тенденцию к увеличению частоты заболевания во всем мире, в том числе в России.

Цель. Изучить распространенность и особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 496 жителей Республики Дагестан (308 женщин и 188 мужчин, средний возраст – $40 \pm 0,7$ года) с использованием опросников GERD-Q и ЭФГАРД (Эпидемиология и Факторы риска развития Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в Дагестане).

Результаты. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан по данным опросника GERD-Q составила 11,8%, по данным опросника ЭФГАРД – 26,2%. Наиболее часто среди жителей Республики Дагестан страдают гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью даргинцы (39,8%), аварцы (38,2%) и кумыки (37,0%), несколько реже – лезгины (30,7%) и метисы (31,6%), значительно реже – лакцы (12%) и табасаранцы (8,9%). Установлено, что, помимо пищеводных симптомов заболевания, у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью часто встречаются симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также отоларингологические, бронхолегочные, кардиальные и стоматологические.

Заключение. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан согласно опроснику ЭФГАРД составила 26,2%. При этом опросник показал свою высокую диагностическую ценность, что позволяет рекомендовать его для ранней диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее внепищеводных проявлений.

Ключевые слова: Республика Дагестан, распространенность, опросники, пищеводные симптомы, внепищеводные симптомы

Для цитирования: Ахмедова ПН, Чамсутдинов НУ. Распространенность и особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации. *Медицинский совет.* 2024;18(15):30–36. <https://doi.org/10.21518/ms2024-352>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence and clinical features of gastroesophageal reflux disease in residents of the Makhachkala-Caspian agglomeration

Pakhay N. Akhmedova, <https://orcid.org/0009-0009-3232-3617>, 11.08.2010a@mail.ru

Nabi U. Chamsutdinov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3124-0272>, nauchdoc60@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Gastroesophageal reflux disease is the most common gastrointestinal disease. In recent decades, various questionnaires have been used to study the prevalence of gastroesophageal reflux disease: GERD-Q, QUEST, FSSG, RDQ, GERD-HRQL, the use of which has allowed us to establish a clear trend towards an increase in the frequency of gastroesophageal reflux disease throughout the world, including in Russia.

Aim. To study the prevalence and features of the clinical course of gastroesophageal reflux disease in residents of the Makhachkala-Caspian agglomeration of the Republic of Dagestan.

Materials and methods. A survey was conducted of 496 residents of the Republic of Dagestan (308 women and 188 men, average age – 40 ± 0.7 years) using the GERD-Q and EFGARD (Epidemiology and Risk Factors for the Development of Gastroesophageal Reflux Disease in Dagestan) questionnaires.

Results. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in residents of the Makhachkala-Caspian agglomeration of the Republic of Dagestan according to the GERD-Q questionnaire was 11.8%, according to the EFGARD questionnaire – 26.2%. The most common residents of the Republic of Dagestan who suffer from gastroesophageal reflux disease are Dargins (39.8%), Avars (38.2%) and Kumyks (37.0%). Somewhat less common are Lezgins (30.7%) and mestizos (31.6%). Laks (12%) and Tabasarans (8.9%).

(8.9%) suffer from gastroesophageal reflux disease much less frequently. It has been established that in addition to esophageal symptoms of the disease, patients with gastroesophageal reflux disease often have symptoms of gastrointestinal tract diseases, as well as otolaryngological, bronchopulmonary, cardiac and dental symptoms.

Conclusion. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in residents of the Makhachkala-Caspian agglomeration of the Republic of Dagestan according to the EFGERD questionnaire was 26.2%. At the same time, the EFGERD questionnaire has shown its high diagnostic value, which makes it possible to recommend it for the purpose of early diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its extraesophageal manifestations.

Keywords: Republic of Dagestan, prevalence, questionnaires, esophageal symptoms, extraesophageal symptoms

For citation: Akhmedova PN, Chamsutdinov NU. Prevalence and clinical features of gastroesophageal reflux disease in residents of the Makhachkala-Caspian agglomeration. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-352>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое встречается у 8–33% населения Земли [1–3]. Однако реальную распространенность ГЭРБ определить сложно, так как не все пациенты обращаются к врачам. Согласно Монреальскому (2006) и Сеульскому (2020) консенсусам, оценка основных пищеводных симптомов заболевания является первым шагом в диагностике ГЭРБ. В последние десятилетия с целью изучения распространенности ГЭРБ использовались различные опросники: GERD-Q [3–7], QUEST [8], FSSG [7, 9], RDQ [5, 10], GERD-HRQL [11], применение которых позволило установить отчетливую тенденцию к увеличению частоты ГЭРБ во всем мире. При этом число зарегистрированных случаев ГЭРБ в мире увеличилось с 441,57 млн в 1990 г. до 783,95 млн в 2019 г., т. е. на 77,53%¹.

Данные по распространенности ГЭРБ в России неоднозначны. По результатам исследования АРИАДНА (группа В.А. Исакова, 2008), изжога определялась у 59,7% россиян (у 22,7% – 2–3 раза в неделю, у 16% – ежедневно). Распространенность ГЭРБ, согласно многоцентровым исследованиям МЭГРЕ группы Л.Б. Лазебника, проведенным в 2006–2007 гг. в 6 крупных городах России, составила 13,3%. Согласно другому исследованию 2015–2017 гг. с охватом 8 крупных городов России, ее распространенность составила 34,2% [12]. Как видно из представленных многоцентровых исследований, проведенных в крупных российских городах, за последние 10 лет отмечается увеличение пациентов с ГЭРБ более чем в 2,5 раза, хотя в обоих случаях применялся опросник клиники Мэйо (в последнем исследовании – сокращенный вариант). При этом в Республике Дагестан исследований по распространенности данного заболевания не проводилось, что определило целесообразность исследований по распространенности и особенностям клинического течения ГЭРБ в Республике Дагестан.

Цель исследования – изучить распространенность, а также особенности клинического течения ГЭРБ у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом скринингового исследования явились 496 жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации (средний возраст – $40 \pm 0,7$ года), из них 308 женщин и 188 мужчин.

Критерии включения в исследование:

- добровольное информированное согласие на проведение исследований;
- возраст респондентов старше 16 лет;
- постоянное проживание в регионе проведения анкетирования.

Критерии исключения:

- несоответствие указанным выше критериям включения;
- отказ от участия в проведении опроса;
- отсутствие полной информации в заполненных анкетах.

Критерии выхода из исследования:

- решение респондента прекратить свое участие в исследовании;
- появление в процессе исследования критериев исключения.

Исследование одобрено Этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета (протокол заседания №2 от 06.11.2014 г.). Все респонденты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Всем исследуемым было предложено заполнить опросники GERD-Q и ЭФГАРД (Эпидемиология и Факторы риска развития Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в Дагестане). Опросник GERD-Q общеизвестен и приобрел наибольшую популярность в мире, в том числе в России [3, 5–7, 11]. Опросник ЭФГАРД разработан авторами статьи, он не валидирован в Российской Федерации и содержит вопросы, в которых оценивается частота и интенсивность симптомов ГЭРБ, возможные факторы риска ее развития, наличие внепищеводных симптомов и сопутствующих заболеваний. Чувствительность анкеты ЭФГАРД, согласно проведенным гистологическим исследованиям слизистой оболочки пищевода, составляет 83%, а специфичность – 80% [13].

Выраженность клинических симптомов ГЭРБ определяли по 5-балльной шкале Likert:

- 1 балл – симптом отсутствует;
- 2 балла – выраженность слабая (симптомы можно не заметить, если не думать о них);

¹ GBD Results. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.

- 3 – умеренная (симптомы уже заметны, но они не нарушают дневную активность / сон);
- 4 – сильная (симптомы нарушают дневную активность / сон),
- 5 – очень сильная выраженность (симптомы значительно нарушают дневную активность / сон).

Среди обследованных респондентов были представители следующих этносов: лакцы (20,2%), табасаранцы (17,9%), лезгины (17,7%), даргинцы (16,9%), аварцы (11,3%), кумыки (10,9%), азербайджанцы (0,6%), русские (0,6%), осетины (0,2%), метисы (3,8%).

Для статистической обработки данных использовались статистические пакеты программ Microsoft Excel и «Медицинская статистика». Определялось среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий определялась с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $P < 0,05$. Сравнение двух независимых групп по качественным признакам производили с использованием критерия χ^2 Пирсона и его модификаций (поправка Йейтса и критерий Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность ГЭРБ у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан, изученная по данным опросников GERD-Q и ЭФГАРД, представлена в *табл. 1*.

Распространенность ГЭРБ согласно опроснику GERD-Q составила 11,3%, согласно опроснику ЭФГАРД – 26,2%. Последнее значительно увеличивает диагностическую ценность анкеты ЭФГАРД.

Согласно данным анкеты ЭФГАРД, обследованные респонденты были распределены следующим образом:

- респонденты без ГЭРБ – 366 чел. (137 мужчин и 229 женщин, средний возраст – $39,8 \pm 0,8$ года);
- респонденты с ГЭРБ – 130 чел. (52 мужчины и 78 женщин, средний возраст – $40,7 \pm 0,8$ года).

Изучалась распространенность ГЭРБ в зависимости от этнической принадлежности респондентов. Установлено, что наиболее часто ГЭРБ страдают даргинцы (39,3%), аварцы (38,2%) и кумыки (37,0%), несколько реже – лезгины (30,7%) и метисы (30,7%), значительно реже – табасаранцы и лакцы, при этом у табасаранцев ГЭРБ встречается реже (8,9%), чем у лакцев (12,0%).

● **Таблица 1.** Частота распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по данным анкетирования

● **Table 1.** Frequency of prevalence of gastroesophageal reflux disease according to questionnaire data

Анкетирование с использованием опросника GERD-Q				Анкетирование с использованием опросника ЭФГАРД			
Менее 8 баллов		8 баллов и более		Респонденты без ГЭРБ		Респонденты с ГЭРБ	
n	%	n	%	n	%	n	%
440	88,7	56	11,3	366	73,8	130	26,2

Примечание. ЭФГАРД – опросник «Эпидемиология и Факторы риска развития Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в Дагестане», ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Основным симптомом заболевания у респондентов с ГЭРБ была изжога. Среди респондентов с ГЭРБ ежедневную изжогу испытывали 24 (18,5%) чел., 1 раз в неделю – 33 (25,3%), 2 раза в неделю – 20 (15,4%), 3 раза в неделю – 8 (6,2%), более 3 раз в неделю – 11 (8,5%), несколько раз в месяц – 28 (21,5%), 1 раз в месяц и менее – 6 (4,6%). Выраженность изжоги по шкале Likert составила: у 25 (19,2%) респондентов – 2 балла, у 38 (29,2%) – 3 балла, у 46 (35,4%) – 4 балла и у 21 (16,2%) – 5 баллов. Изжога чаще возникала ночью и во время сна у 65 (50%) респондентов, из них у 33 (25,3%) – изредка, у 14 (10,8%) – часто и у 18 (13,8%) – постоянно. Также часто изжога встречалась в обеденное время – у 39 (30%) и вечером – у 38 (29,3%) респондентов. Реже изжога появлялась в утренние часы у 23 (17,7%) респондентов. Чаще изжога возникала после еды у 75 (57,7%) респондентов, при физической нагрузке – у 42 (32,3%) респондентов и в горизонтальном положении тела – у 48 (36,9%) респондентов. Реже изжога возникала натощак – у 17 (13,1%) респондентов и при стрессе – у 15 (11,5%) респондентов. Изучалась длительность изжоги у респондентов с ГЭРБ, один эпизод изжоги составлял у 60 (46,2%) респондентов до 1 ч, у 33 (25,4%) – 1–2 ч и у 37 (28,5%) – более 2 ч. На качество жизни изжога влияла у 105 (80,8%) респондентов. При этом вызывала дискомфорт у 65 (50%), вынуждала отказываться от приема любимых блюд у 40 (30,7%) респондентов, снижала работоспособность у 22 (16,9%), нарушала сон у 36 (27,7%), заставляла просыпаться по ночам 26 (20%), заставляла просыпаться рано утром 12 (9,2%).

Помимо изжоги, среди основных симптомов ГЭРБ встречались: отрыжка – у 71 (54,6%) респондента и у 41 (31,5%) – отрыжка кислым, горечь во рту – у 52 (40%) респондентов, срыгивание – у 39 (30%) респондентов и дисфагия – у 24 (18,4%) респондентов. У респондентов с ГЭРБ ежедневно отрыжка случалась у 14 (10,7%) чел., из них 1 раз в неделю – у 7 (5,4%), 2 раза в неделю – у 10 (7,7%), 3 раза в неделю – у 10 (7,7%), более 3 раз в неделю – у 8 (6,1%), несколько раз в месяц – у 6 (4,6%), 1 раз в месяц – у 11 (8,5%) и менее 1 раза в месяц – у 5 (3,8%). Выраженность отрыжки по шкале Likert у 30 (23,1%) респондентов составила 2 балла, у 18 (13,8%) – 3 балла, у 15 (11,5%) – 4 балла и у 8 (6,2%) – 5 баллов. Горечь во рту беспокоила ежедневно 7 (5,47%) респондентов, 1 раз в неделю – 11 (8,5%), 2 раза в неделю – 3 (2,3%), 3 раза в неделю – 7 (5,4%), более 3 раз в неделю – 2 (1,5%), несколько раз в месяц – 8 (6,2%), 1 раз в месяц – 7 (5,4%) и менее 1 раза в месяц – 5 (3,8%). Выраженность горечи во рту по шкале Likert у 20 (15,4%) респондентов составила 2 балла, у 19 (14,6%) – 3 балла, у 9 (6,9%) – 4 балла и у 4 (3,1%) – 5 баллов. Срыгивание ежедневно беспокоило 4 (3,1%) респондентов, 1 раз в неделю – 15 (11,5%), 2 раза в неделю – 3 (2,3%), 3 раза в неделю – 3 (2,3%), более 3 раз в неделю – 2 (1,5%), несколько раз в месяц – 3 (2,3%), 1 раз в месяц – 3 (2,3%), менее 1 раза в месяц – 6 (4,6%). Выраженность срыгивания по шкале Likert у 17 (13,1%) респондентов составила 2 балла, у 12 (9,2%) – 3 балла, у 6 (4,6%) – 4 балла и у 4 (3,1%) – 5 баллов. Реже встречались дополнительные симптомы: боли в нижней

трети грудины в горизонтальном положении и (или) при наклонах, после еды и при изжоге – у 18 (13,8%) респондентов, тошнота – у 18 (13,8%), рвота – у 12 (9,2%), ощущение кома за грудиной – у 14 (10,7%), икота – у 13 (10%), одинофагия – у 5 (3,8%), халитоз – у 4 (3,1%) и слюнотечение – у 3 (2,3%).

При этом с симптомами ГЭРБ лечились под наблюдением врачей лишь 40,8% респондентов с ГЭРБ. Самолечением (по интернету, медицинской литературе, в том числе литературе по народной медицине, а также по совету родственников, знакомых и соседей) занимались 40% респондентов, и 19,2% лечились по рекомендациям аптечных работников. Лекарственные препараты для снятия изжоги (антациды/алгинаты, ингибиторы протонной помпы и H_2 -блокаторы) принимали лишь 53,8% респондентов с ГЭРБ. Заболевание у ряда респондентов сопровождалось внепищеводными симптомами (табл. 2).

Как видно из табл. 2, почти у половины респондентов с ГЭРБ выявлялись симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта. Язвopodobные боли имелись

почти у 1/2 респондентов с ГЭРБ, в то время как у респондентов без ГЭРБ они встречались лишь в 2,7% случаев ($\chi^2 = 156,265$; $P < 0,001$). У 1/4 респондентов с ГЭРБ и у 1,3% респондентов без ГЭРБ эти боли носили сезонный характер ($\chi^2 = 80,971$; $P < 0,001$). При этом боли появлялись весной у 26 (20%) респондентов, осенью – у 13 (10%), зимой – у 5 (3,8%). Чувство переполнения в верхней половине живота после еды отмечали чуть больше 1/4 респондентов с ГЭРБ и 5,2% – без ГЭРБ ($\chi^2 = 49,262$; $P < 0,001$). Нарушения стула достоверно чаще встречались у респондентов с ГЭРБ (у 55,4% с ГЭРБ против 3,8% без ГЭРБ; $\chi^2 = 175,027$; $P < 0,001$). Преимущественно имели место запоры почти у 1/3 респондентов с ГЭРБ, реже встречались поносы (у 15,3% респондентов с ГЭРБ) и чередование поносов с запорами (у 12,3% респондентов с ГЭРБ). Урчание в животе также достоверно чаще встречалось у респондентов с ГЭРБ (у 30% с ГЭРБ против 2,1% без ГЭРБ; $\chi^2 = 89,664$; $P < 0,001$).

В ходе анкетирования нами установлено наличие у респондентов отоларингологических проявлений

● **Таблица 2.** Внепищеводные симптомы, имевшиеся у опрошенных респондентов

● **Table 2.** Extraesophageal symptoms experienced by respondents

Симптомы	Респонденты без ГЭРБ (n = 366)		Респонденты с ГЭРБ (n = 130)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Язвopodobные боли в эпигастрии	10	2,7	62	47,7	156,265	<0,001
Сезонность болей	6	1,6	35	26,9	80,971	<0,001
Чувство переполнения верхней половины живота после еды	19	5,2	36	27,7	49,262	<0,001
Нарушения стула:	14	3,8	72	55,4	175,027	<0,001
• запоры	9	2,5	36	27,7		
• поносы	3	0,8	20	15,3		
• чередование запоров с поносами	2	0,5	16	12,3		
Урчание в животе	8	2,1	40	30,8	89,664	<0,001
Жжение языка	0	0	10	7,7	–	–
Охриплость голоса	13	3,6	33	25,4	54,344	<0,001
Першение в горле	8	2,2	30	23,1	89,664	<0,001
Болезненное глотание	6	1,6	17	13,1	28,378	<0,001
Кашель:	10	2,7	31	23,8	56,396	<0,001
• сухой	4	1,1	15	11,5		
• влажный	6	1,6	9	6,9		
Одышка	11	3	21	16,2	27,478	<0,001
Храп во сне	7	1,9	12	9,2	13,946	<0,001
Приступы экспираторного удушья	2	0,5	8	6,2	–	>0,05
Свистящее дыхание	2	0,5	9	6,9	–	>0,05
Кардиалгии:	7	1,9	33	25,4	71,283	<0,001
• при физической нагрузке	4	1,1	15	11,5		
• в горизонтальном положении и (или) при наклонах	0	0	16	12,3	25,154	<0,001
• после еды	0	0	14	10,8		
• при изжоге	0	0	18	13,8		
• длительностью 5–30 мин	3	0,8	15	11,5		
• длительностью более 30 мин	0	0	10	7,7		
• снимаются нитроглицерином	2	0,5	4	3,1		
• проходят в состоянии покоя	2	0,5	15	11,5		
Перебои в работе сердца	16	4,4	28	21,5	34,970	<0,001
Нарушения сна	5	1,4	38	29,3	90,583	<0,001

с различной частотой встречаемости. Так, охриплость голоса ($\chi^2 = 53,334$; $P < 0,001$) и першение в горле ($\chi^2 = 89,664$; $P < 0,001$) встречались почти у 1/4 респондентов с ГЭРБ (против 3,6 и 2,2% соответственно у респондентов без ГЭРБ). Болезненное глотание достоверно чаще встречалось у респондентов с ГЭРБ (у 13,1%) и значительно реже – у респондентов без ГЭРБ (у 1,6%, $\chi^2 = 23,378$; $P < 0,001$). Жжение в языке отмечали 7,7% респондентов с ГЭРБ.

У опрошенных респондентов с ГЭРБ также выявлялись бронхолегочные и кардиальные симптомы. Среди бронхолегочных симптомов достоверно чаще у респондентов с ГЭРБ в сравнении с респондентами без ГЭРБ определялись: кашель (23,8% против 2,7%; $\chi^2 = 56,396$; $P < 0,001$), одышка (16,2% против 3%; $\chi^2 = 27,478$; $P < 0,001$), храп (9,2% против 1,9%; $\chi^2 = 13,946$; $P < 0,001$). При этом сухой кашель выявлялся у 11,5% респондентов с ГЭРБ, влажный – у 6,9%. Приступы экспираторного удушья (6,2% против 0,5%) и свистящее дыхание (6,9% против 0,5%) также чаще выявлялись у респондентов с ГЭРБ в сравнении с респондентами без ГЭРБ ($P > 0,05$). Кардиалгия выявлялась у 1/4 исследованных респондентов с ГЭРБ и у 1,9% без ГЭРБ ($\chi^2 = 71,283$; $P < 0,001$). При этом стенокардитические боли имели место у 11,5%, псевдокоронарные боли – у 13,8% исследованных респондентов с ГЭРБ. Перебои в работе сердца встречались достоверно чаще у респондентов с ГЭРБ (21,5% против 4,4%; $\chi^2 = 34,970$; $P < 0,001$). Нарушение сна достоверно чаще определялось у респондентов с ГЭРБ (29,3% против 1,4%; $\chi^2 = 90,583$; $P < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что более 1/4 населения Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан имеют симптомы ГЭРБ. При этом у 4/5 респондентов с ГЭРБ изжога оказывала влияние на качество жизни: вызывала дискомфорт у 1/2 респондентов, вынуждала отказываться от приема любимых блюд почти 1/3 респондентов, снижала работоспособность у каждого 6-го респондента и нарушала сон почти у 1/3 респондентов с ГЭРБ. При этом установлено, что обращались к врачам лишь 40,8% респондентов с ГЭРБ. Остальные занимались самолечением. Эти респонденты и представляют «подводную часть айсберга» по R. Tutuian и D.O. Castell [14]. Задача первичного звена здравоохранения заключается в раннем выявлении и лечении этих пациентов, что позволит избежать развития осложнений ГЭРБ.

В ходе проведения исследования определены некоторые этнические особенности распространения заболевания у жителей Республики Дагестан. Установлено, что наиболее часто среди этносов Республики Дагестан страдают ГЭРБ даргинцы, аварцы и кумыки, несколько реже – лезгины и метисы, значительно реже болеют ГЭРБ табасаранцы и лакцы. При этом у табасаранцев ГЭРБ встречается реже, чем у лакцев. Этнические различия в распространенности ГЭРБ, возможно, связаны с различиями в особенностях пищевого поведения тех или иных этносов, что требует дальнейшего изучения.

Проведенные исследования установили высокую диагностическую ценность анкеты ЭФГАРД, применение которой позволяет не только определить симптомы ГЭРБ, но и диагностировать коморбидные с ней внепищеводные проявления, которые в ряде случаев могут быть непосредственно связаны с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). По данным анкетирования установлено, что у респондентов с ГЭРБ часто встречаются симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также отоларингологические, бронхолегочные, кардиальные и стоматологические симптомы, что согласуется с литературными данными [2, 15–17].

Проведенные исследования показали, что почти у 1/2 респондентов с ГЭРБ выявляются симптомы воспалительных и (или) эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны. Как известно, в патогенезе развития ГЭРБ участвуют многие факторы, в том числе кислотозависимые заболевания, которые сопровождаются воспалительным и эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и (или) желудка, приводящие к нарушению моторно-эвакуаторной функции желудка, ГЭР, развитию ГЭРБ и усугублению тяжести его течения [15, 17].

Кишечные проявления, обнаруженные у 1/2 респондентов с ГЭРБ, возможно, во многом связаны именно с ГЭРБ, в том числе коморбидной с воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями гастродуоденальной зоны.

Одной из возможных причин появления отоларингологических симптомов у исследованных нами респондентов с ГЭРБ, по всей видимости, является ГЭР, приводящий к микроаспирации лор-органов, что признается многими авторами [15, 18].

Бронхолегочные симптомы (кашель, экспираторная одышка, приступы экспираторного удушья, свистящее дыхание), согласно мнению большинства авторов, появляются вследствие микроаспирации рефлюксата в бронхиальное дерево, что приводит к развитию вагус-опосредованного и, возможно, пептидергического воспаления бронхов. Установлено, что и бронхообструктивные заболевания могут приводить к развитию ГЭРБ. Создается порочный круг, т. е. ГЭР приводит к развитию и (или) рецидиву бронхообструктивных заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), а рецидив бронхообструктивных заболеваний может приводить к появлению или усугублению течения ГЭРБ [9, 15, 19–21]. Кроме того, к развитию и (или) рецидиву ГЭРБ могут приводить препараты, используемые для лечения бронхообструктивных заболеваний и снижающие тонус нижнего пищевого сфинктера (НПС): ксантиновые производные, М-холиноблокаторы, β_2 -агонисты. В лечении тяжелого обострения хронических обструктивных заболеваний в ряде случаев применяют системные глюкокортикоиды, которые, как известно, приводят к развитию стероид-индуцированного гастрита и эрозивно-язвенного поражения слизистой гастродуоденальной зоны, что может нарушать антродуоденальную координацию и провоцировать ГЭР.

Боли в области сердца имелись у каждого 4-го респондента с ГЭРБ. При этом у 11,5% респондентов они носили стенокардитический характер. В ряде исследований

ГЭРБ рассматривают как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что стимуляция пищевода рефлюксом может вызывать спазм коронарных артерий, приводящий к нарушению коронарного кровотока. Ряд авторов отмечают, что ишемия миокарда может усугублять ГЭРБ, вызывая нарушение моторики пищевода и расслабление его НПС [2, 22–24]. Таким образом, ГЭРБ может приводить к ишемической болезни сердца, которая в свою очередь может усугублять течение ГЭРБ посредством указанных выше механизмов. Кроме того, известно, что β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты, используемые в лечении ишемической болезни сердца, снижают тонус НПС [17].

У 13,8% имели место так называемые псевдокоронарные боли, которые провоцировались ситуациями, приводящими к ГЭР и раздражению рефлюксом рецепторов пищевода. У 12,3% из них боли появлялись в горизонтальном положении тела и (или) при наклонах, у 10,8% – после еды, у 13,8% – при изжоге. Последнее предполагает, что причиной появления этих кардиальных проявлений является ГЭРБ. Чаше псевдокоронарные боли появляются вследствие диффузного эзофагоспазма, повышения давления НПС, расширения пищевода и повреждения его слизистой рефлюксом, что сопровождается раздражением рецепторов пищевода [22, 25, 26]. При этом наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы значительно увеличивает риск развития псевдокоронарных болей.

Практически у каждого 5-го респондента с ГЭРБ имели место перебои в работе сердца. Согласно литературным данным, аритмии (экстрасистолы, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, фибрилляция предсердий) у пациентов с ГЭРБ встречаются довольно часто. Причиной их появления является возбуждение рефлюксом дистальных отделов пищевода с развитием вагус-опосредованных висцеро-висцеральных рефлексов [22–27]. При этом наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы значительно увеличивает риск развития аритмий.

У каждого 5-го пациента имелись стоматологические проявления. При этом при обращении к стоматологам выявлялись: кариес – у 21,5% респондентов с ГЭРБ (против 0,5% без ГЭРБ; $P > 0,05$), стоматит – у 7,7% (против 0,8% без ГЭРБ; $P > 0,05$), гингивит – у 6,2% (против 0,3% без ГЭРБ; $P > 0,05$). Это согласуется с литературными данными [28, 29].

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлена высокая распространенность ГЭРБ у жителей Республики Дагестан. При этом отмечаются этнические различия в частоте развития заболевания, что требует дальнейшего изучения. Установлена также коморбидность ГЭРБ со многими заболеваниями внутренних органов, что требует мультидисциплинарного подхода к его лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ГЭРБ у жителей Махачкалинско-Каспийской агломерации Республики Дагестан, по данным анкетирования с использованием опросника ЭФГАРД, составляет 26,2%. Установлено, что наиболее часто среди жителей Республики Дагестан страдают ГЭРБ даргинцы (39,8%), аварцы (38,2%) и кумыки (37%), несколько реже – лезгины (30,7%) и метисы (30,7%), значительно реже – лакцы (12%) и табасаранцы (8,9%). Основными симптомами ГЭРБ у жителей Республики Дагестан являются: изжога – у 100%, отрыжка – у 54,6%, горечь во рту – у 40%, срыгивание – у 30% и дисфагия – у 18,4%. Среди дополнительных симптомов определялись: боли в нижней трети грудины при изжоге и ситуациях, провоцирующих ГЭР, – у 13,8%, тошнота – у 13,8%, ощущение кома за грудиной – у 10,7%, икота – у 10%, рвота – у 9,2%, одинофагия – у 3,8%, халитоз – у 3,1% и слюнотечение – у 2,3% респондентов.

С симптомами ГЭРБ обращаются к врачам 40,8% респондентов с ГЭРБ, самолечением занимаются 40%, и 19,2% лечатся по рекомендациям аптечных работников. Лекарственные препараты для снятия изжоги принимают 53,8% респондентов с ГЭРБ. Это заболевание, протекающее с разнообразной клинической картиной, в которой, помимо пищеводных симптомов заболевания, часто встречаются симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также отоларингологические, бронхолегочные, кардиальные и стоматологические. Это определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к таким пациентам и их более широкое обследование с целью ранней диагностики и лечения внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Поступила / Received 21.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024
Принята в печать / Accepted 05.08.2024

Список литературы / References

1. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJP et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
2. Shaqran TM, Ismaeel MM, Alnuaman AA, Al Ahmad FA, Albalawi GA, Almubarak JN et al. Epidemiology, Causes, and Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(10):e47420. <https://doi.org/10.7759/cureus.47420>.
3. Maev I, Bakulin I, Bordin D, Bakulina N, Oganezova I, Skazyvaeva E et al. Epidemiological and clinical risk factors for non-erosive reflux disease, erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Russia. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2021;12(6):185–189. <https://doi.org/10.15406/ghoa.2021.12.00482>.
4. Contreras-Omaña R, Sánchez-Reyes O, Ángeles-Granados E. Comparison of the Carlsson-Dent and GERD-Q questionnaires for gastroesophageal reflux disease symptom detection in a general population. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.05.005>.
5. Sugihartono T, Hidayat AA, Lusida MAP, Kuntaman, Aftab H, Miftahussurur M. Comparison of RDQ and GERDQ for Predicting Erosive Esophagitis in Patients with Typical GERD Symptoms. *Korean J Gastroenterol*. 2023;82(2):84–90. <https://doi.org/10.4166/kjg.2023.027>.
6. Simadibrata DM, Ngadiono E, Sinuraya FAG, Damara I, Fass R, Simadibrata M. Diagnostic accuracy of gastroesophageal reflux disease questionnaire for gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(12):e14619. <https://doi.org/10.1111/nmo.14619>.
7. Saragih RH, Rey I. FSSG Scale System in Comparison with GERD Questionnaires in Predicting Endoscopic Findings with Reflux Esophagitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2012;13(3):136–140. Available at: <https://www.ina-jghe.com/index.php/jghe/article/view/388>.
8. Shimoyama Y, Kusano M, Sugimoto S, Kawamura O, Maeda M, Minashi K et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease using a new questionnaire. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(4):643–647. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03776.x>.
9. Kurokawa R, Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Takeda N, Yap JM, Suzuki M et al. The diagnostic utility of the frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease questionnaire (FSSG) for patients with sub-acute/chronic cough. *J Asthma*. 2021;58(11):1502–1511. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1805750>.

10. Reddy AT, Posner S, Harbrecht M, Koutlas N, Reichstein J, Cantrell S, Leiman DA. Reflux Disease Questionnaire Scoring and Utilization: A Scoping Review. *Foregut*. 2024;4(2):130–137. <https://doi.org/10.1177/26345161231198622>.
11. Mouli VP, Ahuja V. Questionnaire based gastroesophageal reflux disease (GERD) assessment scales. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(3):108–117. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0105-9>.
12. 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>.
13. 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. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(1):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201322>.
14. Ахмедова ПН, Чамсутдинов НУ. Диагностические подходы к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В: *Актуальные вопросы внутренней медицины: материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Махачкала, 31 мая 2024 г.* Махачкала; 2024. С. 38–53. Режим доступа: https://dgmu.ru/wp-content/uploads/2024/06/II-Vserossiyskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-Aktualnye-voprosy-vnutrennej-medsiny-31.05.2024-g-kopiya_compressed.pdf.
15. Tutuian R, Castell DO. Management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*. 2003;326(5):309–318. <https://doi.org/10.1097/00000441-200311000-00007>.
16. Fischer JL, Tolisano AM, Navarro AI, Trinh L, Abuzeid WM, Humphreys IM et al. Layperson Perception of Reflux-Related Symptoms. *OTO Open*. 2023;7(2):e51. <https://doi.org/10.1002/oto2.51>.
17. Маев ИВ, Казюлин АН, Юренев ГЛ, Выходова ЕС, Лебедева ЕГ, Дичева ДТ, Бусарова ГА. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Результаты 20-летнего наблюдения. *Фарматека*. 2018;(13):30–43. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.30-43>.
18. Mayev IV, Kazyulin AN, Yurenev GL, Vyuchnova ES, Lebedeva EG, Dicheva DT, Busarova GA. Masks of gastroesophageal reflux disease. Results of 20-year observation. *Farmateka*. 2018;(13):30–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.30-43>.
19. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. *Gastroesophageal Reflux Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>.
20. Yim M, Chiou EH, Ongkasuwan J. Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux. *Curr Treat Options Peds*. 2016;2(3):236–245. <https://doi.org/10.1007/s40746-016-0057-5>.
21. Dong R, Zhang Q, Peng H. Gastroesophageal reflux disease and the risk of respiratory diseases: a Mendelian randomization study. *J Transl Med*. 2024;22(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04786-0>.
22. Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yezep D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24917. <https://doi.org/10.7759/cureus.24917>.
23. Zhang L, Aierken A, Zhang M, Qiu Z. Pathogenesis and management of gastroesophageal reflux disease-associated cough: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023;15(4):2314–2323. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1757>.
24. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4089. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004089>.
25. Gries JJ, Chen B, Virani SS, Virk HUH, Jneid H, Krittanawong C. Heartburn's Hidden Impact: A Narrative Review Exploring Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a Cardiovascular Disease Risk Factor. *J Clin Med*. 2023;12(23):7400. <https://doi.org/10.3390/jcm12237400>.
26. Song JH, Kim YS, Choi SY, Yang SY. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary atherosclerosis. *PLoS ONE*. 2022;17(5):e0267053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267053>.
27. Юренев ГЛ, Самсонов АА, Юренева-Тхоржевская ТВ. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;17(12):44–49. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94375>.
28. Yurenev GL, Samsonov AA, Yureneva-Tkhorzhevskaya TV. Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(12):44–49. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94375>.
29. Алексеева ОП, Пикулев ДВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца – существует ли синдром взаимного отягощения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(4):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>.
30. Alekseeva OP, Pikulev DV. Gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: is there a "mutual burden" syndrome? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(4):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>.
31. Nordin PA, Charitakis E, Carlöf C, Åkerström F, Drca N. Symptoms of gastroesophageal reflux disease predicts low voltage zones in the posterior-inferior left atrium in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2024;5(6):351–356. <https://doi.org/10.1016/j.hrro.2024.05.001>.
32. Chatzidimitriou K, Papaioannou W, Seremidi K, Bougioukas K, Haidich AB. Prevalence and association of gastroesophageal reflux disease and dental erosion: An overview of reviews. *J Dent*. 2023;133:104520. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104520>.
33. Preetha A, Sujatha D, Patil BA, Hegde S. Oral manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Gen Dent*. 2015;63(3):e27–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25945775/>.

Вклад авторов:

Концепция статьи и дизайн исследования – П.Н. Ахмедова, Н.У. Чамсутдинов

Написание текста – П.Н. Ахмедова

Обзор литературы – П.Н. Ахмедова, Н.У. Чамсутдинов

Сбор и обработка материала – П.Н. Ахмедова

Статистическая обработка – П.Н. Ахмедова

Редактирование – П.Н. Ахмедова, Н.У. Чамсутдинов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.У. Чамсутдинов

Contribution of authors:

Concept of the article and research design – Pakhay N. Akhmedova, Nabi U. Chamsutdinov

Text writing – Pakhay N. Akhmedova

Literature review – Pakhay N. Akhmedova, Nabi U. Chamsutdinov

Collection and processing of material – Pakhay N. Akhmedova

Statistical processing – Pakhay N. Akhmedova

Editing – Pakhay N. Akhmedova, Nabi U. Chamsutdinov

Approval of the final version of the article – Nabi U. Chamsutdinov

Информация об авторах:

Ахмедова Пахай Набиевна, ассистент кафедры факультетской терапии, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; 11.08.2010a@mail.ru

Чамсутдинов Наби Умматович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; nauchdoc60@mail.ru

Information about the authors:

Pakhay N. Akhmedova, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; 11.08.2010a@mail.ru

Nabi U. Chamsutdinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russia; nauchdoc60@mail.ru

Частота симптомов рефлюкса в пищевод и триггеров возникновения изжоги

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

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

Н.В. Емельянов¹, <https://orcid.org/0009-0002-5088-2710>, fantankpro@gmail.com

¹ Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; 655000, Россия, Республика Хакасия, Абакан, проспект Ленина, д. 92

² Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4

Резюме

Введение. Гетерогенность патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) детерминирует различия диагностической и лечебной тактики. Персонализация терапии включает индивидуальные нюансы метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) и модификацию факторов риска: снижение эксцесса массы тела, отмену курения табака, приема алкоголя, оптимизацию паттерна пищевого поведения, исключение лекарственных препаратов, влияющих на нижний пищеводный сфинктер (НПС), нормализацию проницаемости слизистой оболочки пищевода.

Цель. Изучить патологические изменения пищевода по протоколам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и частоту факторов, предрасполагающих к возникновению симптомов рефлюкса в пищевод, по данным анамнеза.

Материалы и методы. При ретроспективном исследовании протоколов ЭГДС (n = 208) проведена оценка эзофагита (Лос-Анджелесская классификация 1994 г.). Параллельно в госпитальной когорте пациентов (n = 50) исследованы факторы риска возникновения изжоги методом анкетирования. При анализе данных протоколов и ответов респондентов учтены различия по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение. Частота патологических изменений пищевода, ассоциированная с ГЭРБ, в случайной выборке протоколов ЭГДС была на уровне 19,5%. Среди пациентов с убедительными эндоскопическими признаками ГЭРБ преобладали мужчины. Эзофагит стадии D и пищевод Барретта фиксировался только у мужчин, эзофагит стадии C в два раза чаще, чем у женщин. Установлены закономерности, ассоциированные с возрастом: эзофагит стадии D, пищевод Барретта и пептическая стриктура пищевода выявлялись среди пациентов пожилого и старческого возраста. Среди триггеров возникновения изжоги респонденты чаще всего выбирали определенный паттерн пищевого поведения. Ожирение было значимым фактором риска у женщин, а курение и прием блокаторов кальциевых каналов – у мужчин.

Выводы. Для диверсификации терапии ГЭРБ необходимы диагностические мероприятия, уточняющие механизм рефлюкса в пищевод.

Ключевые слова: ГЭРБ, эзофагит, эндоскопические критерии, факторы риска клинической манифестации, ЭГДС

Для цитирования: Штыгашева ОВ, Агеева ЕС, Емельянов НВ. Частота симптомов рефлюкса в пищевод и триггеров возникновения изжоги. *Медицинский совет*. 2024;18(15):37–43. <https://doi.org/10.21518/ms2024-363>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The frequency of symptoms of reflux in the esophagus and triggers of heartburn

Olga V. Shtygasheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5522-1148>, olgashtygasheva@rambler.ru

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

Nikita V. Emelyanov¹, <https://orcid.org/0009-0002-5088-2710>, fantankpro@gmail.com

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

² Vernadsky Crimean Federal University; 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russia

Abstract

Introduction. The heterogeneity of GERD pathogenesis determines the differences in diagnostic and therapeutic tactics. The personalization of therapy includes individual nuances of the metabolism of proton pump inhibitors and modification of risk factors: reduction of excess body weight, the abolition of tobacco smoking, alcohol intake, optimization of the pattern of eating behavior, the exclusion of drugs affecting the lower esophageal sphincter, normalization of the permeability of the mucous membrane of the esophagus.

Aim. To investigate pathological changes in the esophagus according to endoscopic examination protocols and the frequency of factors predisposing to the occurrence of reflux symptoms in the esophagus.

Materials and methods. In retrospective study of the EGDS protocols (n = 208), esophagitis was assessed (Los Angeles classification, 1994) and at the same time, risk factors for heartburn were investigated by questionnaire in a hospital cohort of patients (n = 50). The analysis of these protocols and respondents' responses took into account differences by gender and age (WHO).

Results and discussion. Among patients with convincing endoscopic signs of GERD in a random sample of EGDS protocols, men predominated. The frequency of detection of pathological changes in the esophagus associated with GERD was at the level of 19.5%, stage C esophagitis was recorded 2 times more often, while stage D esophagitis and Barrett esophagus were recorded only in men. Age-related patterns have been established: stage D esophagitis, Barrett's esophagus and peptic stricture of the esophagus were detected among elderly and senile patients. Among the triggers of heartburn, respondents most often chose a certain pattern of eating behavior. Obesity was a significant risk factor in women, while smoking and taking calcium channel blockers were significant in men. **Conclusion.** Prolonged use of proton pump inhibitors is indicated in a limited proportion of patients suffering from heartburn. To diversify GERD therapy, diagnostic measures are needed to clarify the mechanism of reflux into the esophagus.

Keywords: GERD, esophagitis, endoscopic criteria, risk factors for clinical manifestation, EGDS

For citation: Shtygasheva OV, Ageeva ES, Emelyanov NV. The frequency of symptoms of reflux in the esophagus and triggers of heartburn. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):37–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-363>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пищевода представляют собой гетерогенную группу, но большая часть является кислотозависимой патологией [1]. Согласно эпидемиологическим данным, ГЭРБ лидирует среди заболеваний органов пищеварения [2, 3]. Отмечается тенденция к росту заболеваемости – за последние 10 лет в странах Европы и США регистрируют увеличение частоты встречаемости симптомов ГЭРБ в 3 раза [3]. Эскалация случаев аденокарциномы на фоне желудочной метаплазии эпителия слизистой оболочки в дистальных отделах пищевода находится в причинно-следственной связи с осложненной формой ГЭРБ [1, 4, 5]. Главная детерминанта поражения слизистой оболочки пищевода – повышенная экспозиция кислоты, обусловленная анатомическими и физиологическими дефектами пищеводно-желудочного перехода, особенностями перистальтики пищевода и ноцицепции. Многообразие патофизиологических механизмов ГЭРБ позволило выделить несколько фенотипов заболевания, предполагающих различные диагностические подходы и персонализированную терапию, включая осознанное влияние на продукцию соляной кислоты¹ [6]. Прологом к длительной терапии ИПП должно быть предварительное подтверждение/исключение определенных механизмов патогенеза, оценка триггеров изжоги, модификация факторов риска, ассоциированных с ГЭРБ: ожирение, курение табака, употребление алкоголя, паттерны пищевого поведения, прием лекарственных средств, влияющих на НПС [7–9].

Цель – изучить патологические изменения пищевода по протоколам ЭГДС и частоту факторов, предрасполагающих к возникновению симптомов рефлюкса в пищевод, по данным анамнеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ протоколов ЭГДС (форма №974н) проведен в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканская клиническая больница им. Г.Я. Ремишевской». Случайным методом отобран каждый пятый протокол за год

(20% генеральной совокупности) – 240 случаев: мужчин 39,2% (n = 94), женщин – 60,8% (n = 146), средний возраст 60 ± 6 лет. При оценке протоколов использовали дефиниции патологических изменений пищевода: эзофагит – эрозии или катаральные изменения слизистой оболочки пищевода, стадии А, В, С, D (Лос-Анджелесская классификация 1994 г.) [1, 3]; пищевод Барретта – темно-розовые очаги протяженностью более 1 см на фоне бледно-розового эпителия пищевода («языки пламени») [4, 10]; стриктуры пищевода – участки сужения просвета пищеводной трубки [11].

Параллельно сформирована госпитальная когорта пациентов, подтвердивших изжогу в анамнезе не реже одного раза в месяц (n = 50, где мужчин 28% (n = 14), женщин 72% (n = 36)). Для установления частоты симптомов рефлюкса в пищевод и триггеров манифестации изжоги на основании добровольного информированного согласия в когорте проведено анкетирование. В анкете фиксировали пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) пациентов; вид, экспрессию и длительность симптомов рефлюкса, частоту приема ИПП по требованию; статус и индекс курения (ИК), семейный анамнез злокачественных новообразований пищевода у родственников 1-й и 2-й степени родства, анамнез в части приема лекарственных средств, влияющих на НПС [12]. Проводили оценку субъективных симптомов по частоте: изжога не реже 1 раза в неделю/1 раза в месяц [2]; по наличию (да/нет): отрыжка кислым/воздухом, срыгивание, одинофагия [13]. Изучили триггеры манифестации симптомов рефлюкса: физическая нагрузка, работа в наклон; горизонтальное положение тела после еды; переизбыток, употребление жареной и острой пищи [8]. Длительность симптомов рефлюкса в анамнезе: < 1 года; ≥ 1 года, но < 2 лет; ≥ 2 лет, но < 5 лет; > 5 лет [3]. Частота приема ИПП по требованию: несколько раз в месяц; ≥ 1 раза в неделю; ежедневно; никогда не принимал. Оценка статуса курения и ИК = $(n \times N) / 20$, где n – количество выкуренных за день сигарет, N – стаж курения в годах: некурящие; ИК > 0, но < 10; ИК ≥ 10. Устанавливали факт приема лекарственных средств, влияющих на нижний пищеводный сфинктер (НПС): блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил, дилтиазем, амлодипин), нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида

¹ Бордин ДС. Клинико-патогенетические варианты ГЭРБ и их дифференцированная терапия: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010; Саблин ОА. ГЭРБ и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2004; Евсютина ЮВ. Клинико-морфологические характеристики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015.

мононитрат) и/или слизистую пищевода, вызывающих ее повреждение – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (кеторол, ибупрофен, диклофенак, ацетилсалициловая кислота), кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) [2]. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$), распределяли согласно классификации ВОЗ: дефицит – менее 18,5; нормальный – 18,5–24,9; избыточный – 25,0–29,9; ожирение: 30,0–34,9 (I степень); 35,0–39,9 (II степень); ≥ 40 (III степень) [14].

Возраст (годы) пациентов по протоколам ЭГДС и когорты для анкетирования распределяли по пяти группам (ВОЗ, 2016 г.): 18–44 (молодой); 45–59 (средний); 60–74 (пожилой); 75–90 (старческий); старше 90 лет (долгожители) [15].

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ Statistica 8.0 с применением непараметрических методов. Переменные описаны абсолютными (частотами) и относительными величинами (процентами). Для сравнения двух независимых групп по качественным переменным по одному признаку использовался метод четырехпольных таблиц и расчет точного критерия Стьюдента. Критический уровень значимости принят при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно ретроспективному анализу протоколов ЭГДС каждый пятый случай патологических изменений пищевода был ассоциирован с ГЭРБ (19,5%), доминировал эзофагит стадии В (12,9%). Убедительные эндоскопические критерии ГЭРБ встречались значительно реже (5,8%), к ним мы относили эзофагит стадии С (1,25%) и D (0,8%), длинносегментарный пищевод Барретта без морфологической верификации (0,4%), пептическую стриктуру пищевода (3,3%). Доля пациентов с ГЭРБ среди мужчин (25,5%) была в 1,6 раза больше, чем доля пациенток с ГЭРБ (15,7%) среди женщин. У мужчин чаще фиксировались те фенотипы ГЭРБ, которые не требуют дополнительной

верификации. Эзофагит стадии С в 2 раза чаще, пептическая стриктура пищевода в 1,6 раза чаще, чем у женщин, а эзофагит стадии D и пищевод Барретта встречались только у мужчин (табл. 1).

Установлены закономерности, ассоциированные с возрастом. Эзофагит D и пищевод Барретта фиксировались только в пожилом возрасте, пептическая стриктура пищевода в 1,7 раза чаще в пожилом и старческом возрасте (37,5 и 25% соответственно), чем в молодом и среднем (37,5 и 0% соответственно).

Возраст каждого второго пациента (48,0%) госпитальной когорты, отобранной для анкетирования, соответствовал 60–74 годам, мужчин в этом возрасте было в 1,5 раза больше, чем женщин (64,3 и 41,7% соответственно). Каждый четвертый пациент когорты (26,0%) соответствовал 45–59 годам, где доли женщин и мужчин не различались. Группу молодых (18,0%) составили только женщины.

Среди всех респондентов когорты, подтвердивших изжогу не реже одного раза в месяц, в 80,0% случаев был установлен эксцесс массы тела. Женщины в три раза чаще страдали ожирением (47,2 и 14,3% соответственно, $\chi^2 = 24,1$; $p < 0,001$). Только у женщин фиксировалась вторая (8,3%) и третья степень ожирения (5,6%). Мужчины в два раза чаще, чем женщины, имели избыточную массу тела (64,3 и 33,3% соответственно, $\chi^2 = 18,0$; $p < 0,001$) (табл. 2).

Еженедельная изжога была самым частым симптомом в когорте (62,0%) как у мужчин (64,3%), так и женщин (61,1%). Остальные пациенты испытывали изжогу примерно один раз в месяц (38,0%). Кислая отрыжка фиксировалась в 30,6% случаев, у мужчин в 1,2 раза чаще, чем у женщин (42,8 и 30,6% соответственно). Отрыжка воздухом в два раза чаще беспокоит женщин ($\chi^2 = 4,0$; $p < 0,001$). Каждый четвертый пациент когорты отмечал срыгивание (26%), женщины чаще мужчин (27,8 и 21,4% соответственно). Одинофагия фиксировалась в 14% случаев, только среди женщин (19,4%).

● **Таблица 1.** Структура ГЭРБ и распределение пациентов по возрасту и полу согласно ретроспективному анализу протоколов ЭГДС
● **Table 1.** Structure of GERD and distribution of patients by age and gender according to retrospective analysis of EGDS protocols

Патология пищевода	% (n = число случаев)						
	Все случаи	Возраст, годы				Мужчины	Женщины
		18–44	45–59	60–74	75–90		
Все случаи	(n = 240)	(n = 34)	(n = 58)	(n = 128)	(n = 20)	(n = 94)	(n = 146)
Эзофагит А	0,8 (2)	50,0 (1)	50,0 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,06 (1)	0,68 (1)
Эзофагит В	12,9 (31)	29,0 (9)	29,0 (9)	32,3 (10)	9,7 (3)*. **. ***	14,8 (14)	11,64 (17)
Эзофагит С	1,25 (3)	0,0 (0)	33,3 (1)	33,3 (1)	33,3 (1)	2,12 (2)	0,68 (1)
Эзофагит D	0,8 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	100,0 (2)	2,12 (2)	0,0 (0)
Пищевод Барретта	0,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	100,0 (1)	1,06 (1)	0,0 (0)
Стриктура пищевода	3,3 (8)	37,5 (3)	0,0 (0)	37,5 (3)	25,0 (2)	4,25 (4)	2,74 (4)
Все случаи	19,45 (47)	38,2 (13)	18,96 (11)	10,9 (14)	45,0 (9)	25,45 (24)	15,74 (23)

* Статистическая значимость ($p < 0,001$) при сравнении показателей возрастной группы 75–90 и 18–44 лет. ** При сравнении показателей возрастной группы 75–90 и 45–59 лет.

*** При сравнении показателей возрастной группы 75–90 и 60–74 лет.

● **Таблица 2.** Структура госпитальной когорты пациентов, участвовавших в анкетировании, по полу, возрасту и индексу массы тела

● **Table 2.** Structure of the hospital cohort of patients who participated in the survey, by gender, age and body mass index

Признак	Критерии	% (n = число случаев)			p
		Женщины (n = 36)	Мужчины (n = 14)	Все случаи (n = 50)	
Возраст, годы	18–44	25,0 (9)	0,0 (0)	18,0 (9)	≤0,05
	45–59	25,0 (9)	28,6 (4)	26,0 (13)	≤0,05
	60–74	41,7 (15)	64,3 (9) *	48,0 (24)	≤0,05
	75–90	8,3 (3)	7,1 (1)	8,0 (4)	≤0,05
ИМТ, кг/м ²	до 18,5	0,0 (0)	7,1 (1)	2,0 (1)	≤0,05
	18,5–24,9	19,5 (7)	14,3 (2)	18,0 (9)	≤0,05
	25,0–29,9	33,3 (12)	64,3 (9) *	42,0 (21)	≤0,05
	30,0–34,9	33,3 (12)	14,3 (2) *	28,0 (14)	≤0,05
	35,0–39,9	8,3 (3)	0,0 (0)	6,0 (3)	≤0,05
	более 40	5,6 (2)	0,0 (0)	4,0 (2)	≤0,05

* Статистическая значимость (p < 0,001) при сравнении показателей у мужчин и женщин.

Среди триггеров изжоги респонденты выбирали определенный паттерн пищевого поведения в 88,0% случаев, но женщины на 13,1% чаще, чем мужчины (91,7 и 78,6% соответственно, $\chi^2 = 7,4$; p < 0,01). Физическая нагрузка, работа в наклон отмечались в 40,0% случаев, женщины связывали этот фактор с изжогой в два раза чаще мужчин (47,2 и 21,4% соответственно, $\chi^2 = 13,9$; p < 0,001). Каждый четвертый пациент (26%), как женщины, так и мужчины, связывал появление симптомов рефлюкса с горизонтальным положением тела после приема пищи.

Распределение пациентов когорты по длительности изжоги было следующим: 58,0% опрошенных указывали анамнез свыше 5 лет; 22% – изжога беспокоила менее 5 лет, но ≥ 2 лет; у 10% респондентов установлена длительность изжоги до одного года. Еще 10% пациентов отмечали изжогу дольше 1 года, но менее 2 лет, в этой группе мужчин было в четыре раза больше, чем женщин (21,4 и 5,6% соответственно, $\chi^2 = 8,4$; p < 0,01).

Прием ИПП по требованию с различной частотой подтвердили 80,0% респондентов. Ежедневный прием ИПП установлен в 36,0% случаев, женщины делали это в 3 раза чаще мужчин (44,5 и 14,3% соответственно, $\chi^2 = 21,6$; p < 0,001). Эпизодический прием ИПП (несколько раз в месяц) по поводу изжоги также в три раза преобладал у женщин (22,2 и 7,1% соответственно, $\chi^2 = 7,9$; p < 0,05). Прием ИПП по требованию один и более раз в неделю (26,0%) больше характерен для мужчин (35,7%), чем женщин (22,2%, $\chi^2 = 4,7$; p < 0,05). Каждый пятый респондент не принимал мер для купирования изжоги, мужчины обходятся без ИПП в четыре раза чаще, чем женщины (42,9 и 11,1% соответственно, $\chi^2 = 24,4$; p < 0,001).

Мы также оценили факторы риска возникновения рефлюкса в пищевод по данным витального анамнеза. Каждый пятый пациент когорты (20%) подтвердил курение, ИК был выше 10 в 18,0% случаев. Среди мужчин курящих было в шесть раз больше, чем среди женщин (50,0 и 8,4% соответственно, $\chi^2 = 40,8$; p < 0,001). Частота приема лекарственных средств, влияющих на НПС и/или слизистую оболочку пищевода, была аналогична частоте курения (21,6%). Каждый десятый пациент когорты принимал блокаторы медленных кальциевых каналов, среди мужчин в четыре раза чаще, чем среди женщин (21,4 и 5,6% соответственно, $\chi^2 = 8,9$; p < 0,001). Только женщины принимали НПВС, ацетилсалициловую кислоту (4,0%) и нитраты (2,0%). Семейная история злокачественных новообразований пищевода подтверждена в 5,6% случаев, только среди женщин (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЭРБ лидирует по распространенности среди гастроэнтерологической патологии и встречается у лиц обоих полов всех возрастных групп [1]. Факторы, нарушающие пищеводный клиренс, являются основными в патогенезе эзофагита, а чувствительность пищевода детерминирует восприятие патологических симптомов. Анализ протоколов ЭГДС, отобранных случайным методом, демонстрирует высокую частоту ГЭРБ среди обследуемых, а параллельное анкетирование пациентов госпитальной когорты подтверждает длительность симптомов изжоги без верификации их причины.

Факторы, способствующие развитию ГЭРБ, могут быть как физиологическими, так и патологическими. Наиболее распространенным механизмом является преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера – это краткие моменты торможения тонуса НПС, которые не зависят от глотания [16]. Физиологичное по своей природе явление в значительной степени способствует рефлюксам кислоты у пациентов с ГЭРБ, поскольку увеличивается частота расслаблений в постпрандиальную фазу. Другие механизмы связаны со снижением давления в НПС, нарушением пищеводного клиренса, задержкой опорожнения желудка и влиянием хиатальной грыжи [17–20].

Сложный патогенез ГЭРБ связан с балансом агрессивных и защитных факторов, нередко патологические симптомы, включая эзофагит, могут быть транзиторными. Содействуют патологическим забросам в пищевод или снижают потенциал механизмов, препятствующих рефлюксу, следующие изменения: увеличение длительности экспозиции рефлюкса, изменение резистентности и проницаемости эпителия, особенности висцеральной чувствительности [21, 22].

В ряде работ показано, что ГЭРБ чаще встречалась у женщин [22]. Нами установлен определенный диссонанс. По результатам анкетирования женщины чаще и дольше принимают ИПП по требованию в связи с изжогой, а по данным протоколов ЭГДС фиксируется, что среди мужчин достоверно чаще имеется ГЭРБ и убедительные эндоскопические критерии этой патологии

● **Таблица 3.** Анамнез симптомов рефлюкса в пищевод у пациентов госпитальной когорты, участвовавших в анкетировании
 ● **Table 3.** Anamnesis of reflux into the esophagus in hospital cohort patients participating in a survey

Признак	% (n = число случаев)			p
	Женщины (36)	Мужчины (14)	Все (50)	
Симптомы рефлюкса				
Изжога ≥ 1 раз в неделю	61,1 (22)	64,3 (9)	62,0 (31)	≤0,05
Изжога 1 раз в месяц	38,9 (14)	35,7 (5)	38,0 (19)	≤0,05
Отрыжка кислая	30,6 (11)	42,8 (6)	34,0 (17)	≤0,05
Отрыжка воздушная	55,6 (20)	28,6 (4) *	48,0 (24)	≤0,05
Срыгивание	27,8 (10)	21,4 (3)	26,0 (13)	≤0,05
Одинофагия	19,4 (7)	0	14,0 (7)	≤0,05
Триггеры возникновения симптомов рефлюкса				
Физическая нагрузка, работа в наклон	47,2 (17)	21,4 (3) *	40,0 (20)	≤0,05
Горизонтальное положение тела после еды	25 (9)	28,6 (13)	26,0 (13)	≤0,05
Употребление обильной и жареной пищи	91,7 (33)	78,6 (11) *	88,0 (44)	≤0,05
Длительность анамнеза симптомов рефлюкса, годы				
< 1 года	11,1 (4)	7,1 (1)	10,0 (5)	≤0,05
≥ 1 года, но < 2 лет	5,6 (2)	21,4 (3) *	10,0 (5)	≤0,05
≥ 2 лет, но < 5 лет	22,2 (8)	21,4 (3)	22,0 (11)	≤0,05
≥ 5 лет	61,1 (22)	57,1 (8)	58,0 (29)	≤0,05
Частота приема ИПП по требованию				
Ежедневно	44,5 (16)	14,3 (2)	36 (18)	≤0,05
≥ 1 раз в неделю	22,2 (8)	35,7 (5)	26,0 (13)	≤0,05
Несколько раз в месяц	22,2 (8)	7,1 (1) *	18,0 (9)	≤0,05
Не принимает	11,1 (4)	42,9 (6) *	20,0 (10)	≤0,05
Статус курения, ИК				
ИК < 10	2,8(1)	0	2,0 (1)_	≤0,05
ИК ≥ 10	5,6 (2)	50,0(7) 1	80,0(40)	≤0,05
Прием лекарств, влияющих на НПС и/или слизистую оболочку пищевода				
НПВС	5,6 (2)	0	4,0 (2)	≤0,05
Нитраты	2,8 (1)	0	2,0 (1)	≤0,05
Блокаторы медленных кальциевых каналов	5,6 (2)	21,4(3) 1	10,0 (5)	≤0,05
Семейный анамнез рака пищевода	5,6 (2)	0	5,6 (2)	≤0,05

* Статистическая значимость (p < 0,001) при сравнении показателей между мужчинами и женщинами.

(эзофагит стадии C и D, пищевод Барретта). Таким образом, мужской пол связан с повышенным риском тяжелых и осложненных форм ГЭРБ.

К закономерностям проявлений ГЭРБ, связанных с возрастом, мы отнесли наибольшую частоту пептической стриктуры пищевода среди пациентов пожилого и старческого возраста, чем среди молодого и среднего возраста, что согласуется с данными других исследований [22].

Ассоциация ГЭРБ с ожирением, курением табака, употреблением алкоголя, определенными паттернами пищевого поведения и приемом лекарственных препаратов показана на эпидемиологическом уровне [8]. Алкоголь увеличивает вероятность рефлюкса до 93% [23], нет существенной разницы в распространенности рефлюкса между людьми, которые употребляют алкоголь в разных дозах [24]. Абдоминальное ожирение повышает внутрижелудочное давление и нарушает работу желудочно-пищеводного соединения. Гормональная секреция и метаболическая активность висцерального жира связаны с высвобождением провоспалительных молекул. Эти механизмы, участвующие в ожирении и обуславливающие симптомы ГЭРБ, идентифицируются как основные [25, 26]. В нашей работе значимыми факторами, способствующими изжоге, у женщин было ожирение и стиль питания, а у мужчин – прием блокаторов медленных кальциевых каналов и курение.


Важным предиктором формирования патологических рефлюксов является не только перегрузка объемом пищи (переедание, еда перед сном) [27], что подтверждено в нашем исследовании, но и набор продуктов. Показано увеличение симптомов ГЭРБ при употреблении сладостей, десертов, жирной, жареной, кислой, острой пищи. Апельсиновый и грейпфрутовый соки, помидоры и консервированные томаты, шоколад, кофе/чай, газированные напитки и алкоголь считаются основными триггерами симптомов ГЭРБ, в то время как преобладание в пищевом рационе клетчатки, молочных продуктов связывают с уменьшением частоты симптомов рефлюкса в пищевод [21, 22].

Влияние физической активности на возникновение симптомов рефлюкса связано с типом упражнений, уровнем активности и ее продолжительностью. Рекреационная физическая активность оказывает защитное действие, за исключением случаев, когда она осуществляется после приема пищи [28]. При умеренном и высоком уровне физической активности вероятность развития ГЭРБ ниже, чем при низком [29, 30]. Мы установили определенные различия в экспрессии факторов риска для манифестации изжоги, связанные с полом, среди пациентов госпитальной когорты, однако все они, за исключением возраста, могут быть целенаправленно нивелированы.

ВЫВОДЫ

Нами подтверждена необходимость диверсификации терапии ГЭРБ, включая осознанное влияние на продукцию соляной кислоты. Частота убедительных эндоскопических признаков ГЭРБ по протоколам ЭГДС существенно уступает частоте изжоги, установленной методом анкетирования. Учитывая ведущие анамнестические триггеры

возникновения симптомов рефлюкса в пищевод у наших респондентов, дополнительное инструментальное обследование должно быть категорическим императивом для исключения/подтверждения: фенотипов функциональной патологии, транзиторных причин эзофагита и обоснования многолетнего приема ИПП. Наряду с этим, достижение целей по модификации стиля жизни: отмена курения,

снижение эксцесса массы тела, изменение паттерна пищевого поведения, подбор лекарственных средств без влияния на НПС – показано всем пациентам с эндоскопическими и клиническими симптомами рефлюкса. 

Поступила / Received 30.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2024

Принята в печать / Accepted 27.08.2024

Список литературы / References

- 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>.
- Ахмедова ПН, Чамсутдинов НУ, Чамсутдинов НУ, Абдулманапова ДН. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2019;2(31):61–68. Режим доступа: https://vestnikdgm.ru/wp-content/uploads/2023/11/vestnik_no2312019_dlya_sayta.pdf.
- Akhmedova PN, Chamsutdinov NU, Chamsutdinov NU, Abdulmanapova DN. Clinical and epidemiological features and risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease: current state of the problem. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2019;2(31):61–68. (In Russ.) Available at: https://vestnikdgm.ru/wp-content/uploads/2023/11/vestnik_no2312019_dlya_sayta.pdf.
- Бакулин ИГ, Бордин ЛС, Драпкина ОМ. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):15–22. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_8_gastro/fenotipy-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni-v-realnoy-klinicheskoy-praktike.
- Bakulin IG, Bordin LS, Drapkina OM. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):15–22. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_8_gastro/fenotipy-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni-v-realnoy-klinicheskoy-praktike.
- Кайбышева ВО, Кашин СВ, Карасев АВ, Меркулова АО, Крайнова ЕА, Федоров ЕД, Шаповальянц СГ. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(4):33–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020904133>.
- Kaibysheva VO, Kashin SV, Karasev AV, Merkulova AO, Krainova EA, Fedorov ED, Shapovalyants SG. Barrett's esophagus: current state of the problem. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(4):33–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020904133>.
- Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ЮВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхаков РА и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (MEGRE). *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 YV, Tkachenko EI, Abdulkhakov RA et al. Results of the multicenter study "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>.
- Анипченко АН, Аллахвердян АС. Диагностика и лечение ахалазии кардии: клиническая лекция. *Московский хирургический журнал*. 2018;(4):5–13. Режим доступа: <https://www.mossj.ru/jour/article/view/71>.
- Anipchenko AN, Allahverdyan A. Diagnosis and treatment of cardiac achalasia: clinical lecture. *Moscow Surgical Journal*. 2018;(4):5–13. (In Russ.) Available at: <https://www.mossj.ru/jour/article/view/71>.
- Маев ИВ, Зайратьянц ОВ, Кучерявый ЮА, Баркалова ЕВ, Андреев ДН, Мовтаева ПР и др. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Барретта. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(1):41–49. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901141>.
- Maev IV, Zayratyants OV, Kucheryavyy YuA, Barkalova EV, Andreev DN, Movtaeva PR et al. The importance of esophageal function tests in patients with Barrett's esophagus. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(1):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901141>.
- Маев ИВ, Баркалова ЕВ, Кучерявый ЮА, Овсепян МА, Андреев ДН, Мовтаева ПР, Шабуров РИ. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96–105. <https://doi.org/10.15690/vramn1211>.
- Maev IV, Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, Ovsepyan MA, Andreev DN, Movtaeva PR, Shaburov RI. Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1211>.
- Бордин ДС, Абдулхаков РА, Осипенко МФ, Соловьева АВ, Абдулхаков СР, Кирилenco 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>.
- Хихлова АО, Левская ЕР, Науменко ОВ, Дерябина ЕА. Возможности современной эндоскопии в диагностике заболеваний пищевода. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2021;(3):70–76. Режим доступа: https://www.inueco.ru/video/vestnik_51.pdf.
- Khikhlova AO, Levskaya ER, Naumenko OV, Deryabina EA. Possibilities of modern endoscopy in the diagnosis of esophageal diseases. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*. 2021;(3):70–76. (In Russ.) Available at: https://www.inueco.ru/video/vestnik_51.pdf.
- Стяжкина СН, Токарева ВЮ, Гилфанов АМ. Клинический случай рубцовой стриктуры пищевода. *Столица науки*. 2020;(3):47–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vlafte>.
- Styazhkina SN, Tokareva VYu, Gilfanov AM. Clinical case of cicatricial stricture of the esophagus. *Capital of Science*. 2020;(3):47–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vlafte>.
- Бесова НС, Болотина ЛВ, Гамаюнов СВ, Гриневич ВН, Иванов СМ, Кононец ПВ и др. *Рак пищевода и кардии: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-22.pdf?ysclid=m0c0wxx141327482397>.
- Успенский ЮП, Гулунов ЗХ, Соусова ЯВ. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом. Сборник материалов Российского гастроэнтерологического конгресса с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)». *Университетский терапевтический вестник*. 2020;(1):73. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/12035>.
- Uspensky YuP, Gulunov ZKh, Sousova YaV. Clinical-instrumental characteristics of patients with GERD and metabolic syndrome. Proceedings of the III Russian gastronomic congress "Gastroenterology of Russia from birth to old age". *University Therapeutic Journal*. 2020;(1):73. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/12035>.
- Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicchenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>.
- Прокофьева АА, Масалева ИО, Третьякова ЕЕ. Обоснование факторов риска развития транзиторной ишемической атаки гендерными особенностями и зависимостью от принадлежности к определенной возрастной группе по классификации ВОЗ. В: *Молодежь и системная модернизация страны: сборник научных статей 5-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых. Курск, 19–20 мая 2020 г.* Курск: Юго-Западный государственный университет; 2020. Т. 3. С. 425–428. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nopjdr>.
- Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1202–1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>.

17. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115(3):214–218. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228725>.
18. Павлов ИА, Шишин КВ, Недолужко ИЮ, Курушкина НА, Шумкина ЛВ. Современные подходы к лечению пациентов с дивертикулами Ценкера (обзор литературы). *Гастроэнтерология*. 2018;(3):27–32. Режим доступа: <https://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2020-god/redkie-zabolevaniya-pishhevoda-v-praktike-vracha-jendoskopista/927/13.pdf>. Pavlov IA, Shishin KV, Nedoluzhko IYu, Kurushkina NA, Shumkina LV. Modern approaches to the treatment of patients with Zenker's diverticula (literature review). *Gastroenterology*. 2018;(3):27–32. (In Russ.) Available at: <https://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2020-god/redkie-zabolevaniya-pishhevoda-v-praktike-vracha-jendoskopista/927/13.pdf>.
19. Скажутина ТВ, Цепелев ВЛ. Редкие заболевания пищевода в практике врача-эндоскописта. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(3):117–130. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_3_117. Skazutina TV, Tsepelev VL. Rare diseases of the esophagus in the practice of an endoscopist. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;(3):117–130. (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2020_3_117.
20. Lee J, Lee I, Oh Y, Kim JW, Kwon Y, Alromi A et al. Current Status of Anti-Reflux Surgery as a Treatment for GERD. *Medicina*. 2024;60:518. <https://doi.org/10.3390/medicina60030518>.
21. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2021;72(1):21–28. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0145>.
22. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:64. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03143-9>.
23. Jarosz M, Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease – the role of diet. *Gastroenterol Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2014;9(5):297–301. <https://doi.org/10.5114/pg.2014.46166>.
24. Nirwan JS, Hasan SS, Babar Z-U-D, 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>.
25. Eusebi LH, Fuccio L, Bazzoli F. The role of obesity in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Dig Dis*. 2012;30(2):154–157. <https://doi.org/10.1159/000336668>.
26. Valentini DFJr, Fernandes D, Campos VJ, Mazzini GS, Gurski RR. Dietary weight loss intervention provides improvement of gastroesophageal reflux disease symptoms – A randomized clinical trial. *Clinical Obesity*. 2023;13(1):e12556. <https://doi.org/10.1111/cob.12556>.
27. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, Chen XL, Liu FB. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:305–323. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S296680>.
28. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*. 2007;132:87–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.019>.
29. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Medras M, Paradowski L. Gastroesophageal reflux disease and physical activity. *Sports Med*. 2006;36:385–391. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636050-00002>.
30. Chuting Y, Tinglu W, Ye G, Yunfei J, Huishan J, Yan B, Wei W, Han L, Lei X, Luowei W. Association between physical activity and risk of gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2024;13(5):687–698. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2024.03.007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Штыгашева

Концепция и дизайн исследования – О.В. Штыгашева

Написание текста – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева

Сбор и обработка материала – О.В. Штыгашева, Н.В. Емельянов

Обзор литературы – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева

Анализ материала – О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Shtygasheva

Study concept and design – Olga V. Shtygasheva

Text development – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva

Collection and processing of material – Olga V. Shtygasheva, Nikita V. Emelyanov

Literature review – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva

Material analysis – Olga V. Shtygasheva, Elizaveta S. Ageeva

Информация об авторах:

Штыгашева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; 655000, Россия, Республика Хакасия, Абакан, проспект Ленина, д. 92; olgashtygasheva@rambler.ru

Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского; 295007, Россия, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4; ageevaeliz@rambler.ru

Емельянов Никита Владимирович, студент, Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова; 655000, Россия, Республика Хакасия, Абакан, проспект Ленина, д. 92; fantankpro@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Shtygasheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department Internal Medicine, Katanov Khakass State University; 92, Lenin Ave., Abakan, Republic of Khakassia, 655000, Russia; olgashtygasheva@rambler.ru

Elizaveta S. Ageeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology, Vernadsky Crimean Federal University; 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russia; ageevaeliz@rambler.ru

Nikita V. Emelyanov, Student, Katanov Khakass State University; 92, Lenin Ave., Abakan, Republic of Khakassia, 655000, Russia; fantankpro@gmail.com

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов медицинского вуза

С.В. Воропаева[✉], vrpaevas@rambler.ru, Н.К. Шахова, С.Э. Белоконь, М.А. Давыдова, Н.О. Иноземцева, Н.А. Киргей, Е.В. Москалёва

Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93

Резюме

Введение. Студенты являются группой риска по развитию хронических заболеваний. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как хронического заболевания часто маскируются под заболевания других органов, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения.

Цель. Выявить клинические симптомы, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, среди студентов медицинского вуза и предложить комплекс мероприятий для профилактики выявленных нарушений.

Материалы и методы. Проведено обследование 120 студентов 3-го курса медицинского вуза, включающее осмотр ротовой полости, оригинальную анкету и анкету-опросник GerdQ.

Результаты. По данным анкетирования, только 13,9% опрошенных питается регулярно – 3–4 раза в сутки, у 56,4% рацион состоит в основном из фастфуда. Курят 22,2% студентов, алкоголь периодически употребляют 70,8%. Постоянный стресс испытывают 47,2% опрошенных. В результате обследования выявлены: боль при глотании – у 2,8%, ощущение кома в горле, приступы тошноты – у 13,9%, изжога – у 3%, частая отрыжка у 9,7%, жалобы на боли в области эпигастрии – у 18,1% студентов. Хронические инфекции полости рта и глотки (ларингит, фарингит) регистрируются у 11,1%, кашель, осиплость голоса – у 5,6%, у 4,2% студентов диагностирован кариес и изменения слизистой ротовой полости. По данным анализа анкеты-опросника GerdQ, 8 баллов и более выявлены у 13,3% студентов, которым рекомендовано пройти углубленное обследование у гастроэнтеролога.

Заключение. У обследуемых студентов выявлены клинические проявления, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Комплексный подход к диагностике, предложенные действия, направленные на коррекцию факторов риска, проведение просветительных и профилактических мероприятий помогут снизить распространенность заболевания и улучшить качество жизни молодых людей.

Ключевые слова: маски ГЭРБ, клинические симптомы, студенты, стоматологические проявления, профилактические мероприятия

Благодарности: авторы выражают особую признательность и огромную благодарность администрации Медицинского института – Н.И. Воронину, и. о. директора Медицинского института Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина, за бесценный опыт, переданный нам в процессе научных исследований, и чуткое наставничество, а также за помощь в проведении научно-исследовательской работы.

Для цитирования: Воропаева СВ, Шахова НК, Белоконь СЭ, Давыдова МА, Иноземцева НО, Киргей НА, Москалёва ЕВ. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов медицинского вуза. *Медицинский совет*. 2024;18(15):44–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-389>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease in medical university students

Svetlana V. Voropaeva[✉], vrpaevas@rambler.ru, Nadezhda K. Shakhova, Sofia E. Belokon, Maria A. Davydova, Natalia O. Inozemtseva, Nadezhda A. Kirgey, Ekaterina V. Moskaleva

Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia

Abstract

Introduction. Students are a risk group for the development of chronic diseases. Clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease, as a chronic disease, are often masked by diseases of other organs, which complicates diagnosis and reduces the effectiveness of treatment.

Aim. To identify clinical symptoms characteristic of gastroesophageal reflux disease among students of medical university and to propose a set of measures to prevent the identified disorders.

Materials and methods. We conducted a survey of 120 students of the 3rd year of medical university, including oral examination, original questionnaire and GerdQ questionnaire-questionnaire.

Results. According to the questionnaire data, only 13.9% regularly eat 3–4 times a day, 56.4% have a diet consisting mainly of fast food. 22.2% of students smoke, alcohol is occasionally consumed by 70.8%. Constant stress is experienced by 47.2% of surveyed students. The examination revealed the following: pain at swallowing in 2.8%; feeling of a lump in the throat, attacks

of nausea in 13.9%, heartburn in 3%, frequent belching in 9.7%, complaints of pain in the epigastric region in 18.1% of students. Chronic infections of the oral cavity and pharynx (laryngitis, pharyngitis) were registered in 11.1%, cough, hoarseness of voice in 5.6%, caries and changes in the oral mucosa were diagnosed in 4.2% of students. According to the analysis of the GerdQ questionnaire, the presence of 8 or more points was found in 13.3% of students who were recommended to undergo an in-depth examination by a gastroenterologist.

Conclusion. Clinical manifestations characteristic of gastroesophageal reflux disease were revealed in the examined students. A comprehensive approach to diagnosis, proposed measures aimed at correcting risk factors, conducting educational and preventive activities will help to reduce the prevalence of the disease and improve the quality of life of young people.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD masks, students, dental manifestations, preventive measures

Acknowledgements: the authors express their special appreciation and great gratitude to the administration of the Medical Institute – N.I. Voronin, acting director of the Medical Institute of Tambov State University named after G.R. Derzhavin for invaluable experience transferred to us in the process of scientific research and sensitive mentoring, as well as for assistance in conducting research work.

For citation: Voropaeva SV, Shakhova NK, Belokon SE, Davydova MA, Inozemtseva NO, Kirgey NA, Moskaleva EV. Clinical manifestations of gastroesophageal reflux disease in medical university students. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-389>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов пищеварения в структуре общей заболеваемости населения РФ в 2022 г. составляли 6%, из года в год они стабильно занимают 6-е место¹. По данным Министерства здравоохранения Тамбовской области за 2022 г., в структуре общей заболеваемости населения заболевания органов пищеварения занимают 4,7%².

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, может как приводить к функциональным нарушениям и развитию различных повреждений пищевода, так и проявляться различными симптомами, характерными для заболеваний других органов [1]. Основные проявления, связанные с ГЭРБ, разделяются на две группы – внепищеводные (экстраэзофагеальные) и пищеводные [2].

Одним из ранних проявлений ГЭРБ является ночной кашель, пациенты связывают свое состояние с заболеваниями органов дыхания и значительное время не обращаются за медицинской помощью и не проходят необходимые обследования. У 88,5% пациентов с ГЭРБ выявляются различные оториноларингологические проблемы – чаще всего хронический фарингит, синусит. ГЭРБ диагностируется у 53,1% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, причем ее степень тяжести тесно связана с выраженностью симптомов ГЭРБ [3].

Поступление кислого желудочного содержимого в пищевод и полость рта нарушает кислотно-щелочной баланс, вызывая ацидоз, происходят значительные изменения в полости рта, связанные с длительностью и тяжестью течения ГЭРБ. В норме pH слюны составляет 6,5–7,5, но при значениях 6,0–6,2 слюна начинает деминерализовывать зубную эмаль, что ведет к развитию кариеса и эрозий. Эрозии зубов возникают у 32,5% пациентов, в основном

поражая верхние и нижние резцы, проявляются разрушением эмали и обнажением дентина, при этом бактерии играют незначительную роль в их формировании. Выявление зубных эрозий при осмотре врачом-стоматологом может служить индикатором вероятного наличия у пациента ГЭРБ, врачи-стоматологи могут обратить внимание пациента на возможную связь выявленных изменений в ротовой полости с наличием ГЭРБ и рекомендовать пройти обследования у терапевта [4].

Распространенность симптомов ГЭРБ в мире составляет в среднем 13,98% [5], а у взрослых, по различным данным, регистрируется от 8 до 33% [6, 7]. Заболевание показывает тенденцию к росту, особенно среди лиц старше 50 лет, людей с низким доходом, а также тех, кто имеет такие факторы риска, как курение, ожирение, генетическая предрасположенность, прием определенных лекарств, малоподвижный образ жизни, связанная с физическими нагрузками или ночными сменами работа, нарушение сна и психическое состояние, беременность [8].

Курение связано с ГЭРБ, причем основное влияние оказывает его интенсивность³. Вероятность возникновения симптомов ГЭРБ у курящих женщин составляет 37%, у мужчин – 53% [9]. Ожирение также тесно связано с ГЭРБ [10]. Люди с избыточной массой тела в 3 раза чаще испытывают симптомы рефлюкса по сравнению с людьми с нормальной массой [11]. Даже небольшое ее увеличение может вызвать или усугубить симптомы ГЭРБ [12]. Некоторые лекарственные препараты, такие как блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, антихолинергические средства, теофиллин и бензодиазепины, могут вызывать симптомы ГЭРБ из-за повреждения слизистой оболочки пищевода, снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера и (или) влияния на моторику пищевода, что приводит к повышенной склонности к рефлюксу [13, 14]. Употребление алкоголя увеличивает время воздействия кислоты на пищевод, что является основой

¹ Здравоохранение в России. 2023: статистический сборник. М.: Росстат; 2023. 179 с.

² Министерство здравоохранения Тамбовской области. Доклад о состоянии здоровья населения и деятельности системы здравоохранения Тамбовской области в 2022 году. 166 с. Режим доступа: https://zdrav.tmbreg.ru/assets/files/Dokla/2022/тамбовская-область_2022_1.pdf.

³ Пиджимян ВП. Влияние статуса курения и степени никотиновой зависимости на клинико-функциональные особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возможность применения тримепрутина в комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2017.

патофизиологии рефлюксэзофагита [15]. Употребление чрезмерно острой, жареной, жирной пищи с высоким содержанием жиров положительно коррелирует с возникновением ГЭРБ, поскольку такая пища угнетает эвакуаторную функцию желудка и снижает давление нижнего пищеводного сфинктера [16]. Психический статус человека также имеет немаловажное значение. Депрессия, частая ситуативная тревожность и хронический стресс положительно коррелируют с возникновением симптомов рефлюкса [17]. ГЭРБ часто встречается во время беременности, проявляется изжогой и может начаться в любом триместре. Исследование беременных женщин показало, что 50% испытывали изжогу в первом триместре, 25% – во втором и 10% – в третьем [18, 19]. Риск изжоги увеличивается при ее наличии до беременности или в предыдущих родах и со сроком беременности.

Исследований по распространению ГЭРБ среди студентов крайне мало, особенно среди студентов медицинского вуза, хотя студенты представлены довольно широкой возрастной группой, подверженной всеми вышеперечисленными факторами риска развития болезни. ГЭРБ не только оказывает негативное влияние на органы пищеварения, но и провоцирует развитие экстраэзофагеальных осложнений. Кардиореспираторные, оториноларингологические, стоматологические маски ГЭРБ могут являться как клиническими проявлениями заболевания, так и осложнениями течения ГЭРБ, что затрудняет диагностику и своевременное лечение заболевания. Ожирение, вредные привычки, несформированное правильное пищевое поведение, неконтролируемый прием некоторых лекарственных средств провоцируют обострения заболевания и ухудшают прогноз [20]. Студенты как особая категория учащихся, охватывающая значительный возрастной промежуток, являются группой риска развития хронических заболеваний.

По данным различных исследований, ГЭРБ оказывает значительное влияние на состояние зубов и тканей полости рта. Более 1/2 пациентов с ГЭРБ (53,4%) страдают от эрозий твердых тканей зубов, возникающих из-за воздействия желудочного сока, что приводит к разрушению эмали и потере минералов зубов. У 23,3% больных ГЭРБ имеются клиновидные дефекты зубов, возникающие не только из-за механического износа, но и под влиянием кислоты, разрушающей зубы на границе десны. Патологическое стирание твердых тканей зубов было диагностировано у 15,5% обследованных с ГЭРБ и связано с избыточным износом эмали под постоянным воздействием кислоты, поднимающейся из желудка в полость рта. Гиперестезия или повышенная чувствительность твердых тканей зубов разной степени выраженности наблюдается у 30,1% пациентов с ГЭРБ: разрушение защитного слоя эмали обостряет реакцию зубов на горячую, холодную или сладкую пищу. Хронический генерализованный пародонтит выявляется у 60,2% больных ГЭРБ, развивающийся под разрушительным действием кислоты и воспалительными процессами в полости рта. У 36,7% пациентов с ГЭРБ наблюдалась сухость губ, эксфолиативный хейлит и отечность слизистой оболочки. Подобные симптомы встречаются значительно реже у здоровых людей (6,8%, $p < 0,05$),

что указывает на связь между ГЭРБ и нарушениями гидратации слизистых оболочек.

Снижение выработки слюны, или гипосаливация, встречается в 3 раза чаще, регистрируется у 23,3% пациентов с ГЭРБ по сравнению с 7,8% у здоровых лиц ($p < 0,05$). Пониженная секреция слюны усугубляет проблемы с кислотностью, поскольку слюна обычно помогает нейтрализовать кислоту в полости рта. Средний уровень pH смешанной слюны у больных ГЭРБ составляет $6,83 \pm 0,13$, в то время как у не имеющих заболеваний пищеварительной системы – $7,06 \pm 0,22$ [21]. При ГЭРБ негативное влияние на ротовую полость обусловлено изменением кислотности с нейтральной на кислую. ГЭРБ способствует развитию поражения твердых тканей зубов, таких как кариес, эрозия, гиперестезия [22]. Одной из проблем, вызванных кислотным рефлюксом, является эрозия эмали [23]. Кислота постепенно разрушает ее, делая зубы более уязвимыми для кариеса, увеличивает чувствительность к температурным изменениям и сладкому. Ощутимый дискомфорт и болезненные ощущения при приеме горячих, холодных, кислых или сладких продуктов могут стать следствием повышенной чувствительности, вызванной кислотным рефлюксом. Помимо этого, кислота может сделать зубы хрупкими, повысить риск их ломкости. Глубокая эрозия эмали может даже затронуть дентин, что увеличивает вероятность возникновения таких зубных проблем, как кариес и зубной камень.

Недавние исследования указывают на возможную связь между ГЭРБ и пародонтитом, который представляет собой воспалительное заболевание десен и поддерживающих их тканей. Одним из возможных механизмов этой связи является воздействие кислотной атмосферы, создаваемой изжогой, на ткани десен [24, 25]. Хроническое воздействие кислоты может привести к их повреждению, создавая предпосылки для развития воспаления. Кроме того, кислота может изменять микрофлору полости рта, что также способствует развитию воспалительных процессов. Другой возможной причиной связи между ГЭРБ и пародонтитом является миграция бактерий и микроорганизмов из содержимого желудка в полость рта через регургитацию. Это может нарушить микробиом полости рта, способствуя развитию воспаления десен.

ГЭРБ оказывает значительное воздействие и на состояние слизистой оболочки полости рта, создавая условия для патологических изменений [26]. Кислота, содержащаяся в желудочном соке, при рефлюксе является основным фактором, вызывающим раздражение и воспаление слизистой оболочки не только пищевода, провоцирует болевые ощущения, изжогу и общее неприятное состояние. Выработка слюны, играющей важную роль в защите полости рта от кислоты, при ГЭРБ может уменьшаться, увеличивая риск повреждения слизистой. Болезненные ощущения и регургитация кислоты могут в некоторых случаях повышать секрецию слюны, создавая дополнительные ощущения дискомфорта и изменяя чувствительность слизистой полости рта. Помимо этого, такие проявления ГЭРБ, как тошнота и рвота, могут стимулировать нервные волокна в полости рта, повышая чувствительность слизистой оболочки [27].

Для лечения характерных для ГЭРБ симптомов используется комплексный подход [28, 29], включающий:

1) применение лекарственных препаратов: использование антацидов, протонно-насосных ингибиторов, прокинетиков помогает уменьшить образование кислоты в желудке, раздражение слизистой оболочки пищевода и полости рта;

2) регулярный контроль уровня кислоты: постоянный мониторинг уровня кислоты в желудке с использованием кислотоупорного теста позволяет адекватно корректировать терапию в зависимости от индивидуальных потребностей студента;

3) изменение пищевого поведения и диеты: рекомендуется скорректировать рацион, массу тела, исключить употребление алкоголя, курение;

4) хирургическое вмешательство в случаях, когда консервативное лечение оказывается неэффективным;

5) рекомендуются регулярные ежегодные посещения стоматолога, регулярные промывания полости рта, применение средств для увлажнения слизистой оболочки и профилактики кариозных поражений, удаление зубного налета.

Цель исследования – выявление симптомов, характерных для ГЭРБ, среди студентов медицинского вуза и предложение комплекса мероприятий для профилактики выявленных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование среди 120 студентов 3-го курса Медицинского института Тамбовского государственного университета им. Г.Р. Державина с использованием оригинальной разработанной анкеты, содержащей 19 вопросов, и анкеты-опросника GerdQ, учитывающей наличие и частоту основных симптомов ГЭРБ. Стоматологами проведен осмотр полости рта с последующей оценкой состояния зубов и слизистой ротовой полости. При анализе полученных результатов использовались методы математической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 120 студентов, из них 84,7% – девушки и 15,3% – юноши. Большинство студентов – в возрасте 20–21 год (60%), что характерно для обучающихся на 3-м курсе, тем не менее 30% обучающихся студентов в возрасте 22–27 лет и 10% – старше 28 лет. Индекс массы тела в норме у 63,9% студентов, у 27,8% имеется избыточная масса тела.

Основная масса студентов (76,4%) питаются 2–3 раза в день, 9,7% питаются только 1 раз в день, в основном вечером, и только 13,9% из всех опрошенных получают регулярное питание – 3–4 раза в сутки. При этом 43,6% обследуемых студентов стараются полноценно питаться, в их рацион регулярно входят фрукты, овощи, крупы, мясные изделия, у 56,4% рацион состоит в основном из мучного, сладкого, фастфуда, кофе, чая в больших количествах. Из числа обследованных 22,2% студентов – курящие, алкоголь периодически употребляют 70,8%. Постоянный стресс испытывают 47,2% опрошенных студентов.

Боль при глотании возникает у 2,8% студентов, ощущение кома в горле, приступы тошноты наблюдаются у 13,9% опрошенных. Изжога имеется у 3%, частая отрыжка – у 9,7%. Боли в области эпигастрии беспокоят 18,1%. Хронические инфекции полости рта и глотки (ларингит, фарингит) регистрируются у 11,1%. Кашель, осиплость голоса отмечают 5,6% студентов. У 4,2% студентов выявлен кариес и изменения слизистой ротовой полости. Обследуемые студенты, предъявляющие характерные для ГЭРБ жалобы, имели заметное повреждение слизистой оболочки полости рта в виде наличия воспаления, эрозий и язвенных дефектов, предъявляли жалобы на сухость во рту, скорее всего, как результат ухудшения слюноотделительной функции. Кроме того, у этих студентов выявлено наличие кариозных поражений зубов, что может быть связано с повышенным уровнем кислотности в ротовой полости в результате регулярного обратного заброса содержимого желудка.

По данным анализа анкеты-опросника GerdQ, 8 баллов и более выявлены у 13,3% студентов. По результатам анкетирования, анализа анкеты-опросника GerdQ можно поставить предварительный диагноз ГЭРБ. Для уточнения диагноза этим студентам рекомендовано пройти эзофагогастродуоденофиброскопию (ЭФГДС) и суточное pH-мониторирование с последующей консультацией узких специалистов. Таким образом, среди обследованных студентов выявлены множественные факторы риска развития ГЭРБ: практически 1/4 курят, 3/4 периодически употребляют алкоголь, 1/3 студентов имеют избыточную массу тела, более 1/2 получают нерегулярное и неполноценное питание и испытывают постоянный стресс, обусловленный различными причинами. В результате обследования у студентов медицинского вуза выявлены характерные не только пищеводные, но и экстрапищеводные клинические проявления ГЭРБ.

Профилактические мероприятия для студентов, имеющих характерные для ГЭРБ симптомы, должны включать:

1) проведение просветительной работы в молодежной среде;

2) соблюдение диеты, регулярное полноценное питание, избегание провоцирующей обострения пищи – острой, жирной, кофеиновой, шоколадной и кислой, что помогает снизить рефлюкс желудка и раздражение полости рта, скорректировать массу тела;

3) отказ от курения, которое усиливает симптомы ГЭРБ, приводит к проблемам в полости рта, включая заболевания десен и неприятный запах изо рта;

4) ограничение потребления алкоголя, вызывающего раздражение слизистой оболочки и усиление симптомов ГЭРБ;

5) регулярное прохождение комплексных медицинских осмотров, при необходимости – проведение ЭФГДС и суточного pH-мониторирования, консультации узких специалистов для уточнения диагноза;

6) управление стрессом, усугубляющим симптомы ГЭРБ, активное использование различных методик снижения стресса: аутотренинг, йога, медитация и физическая активность, достаточный сон для поддержания общего здоровья;

7) соблюдение гигиенических норм: регулярная чистка зубов дважды в день, использование зубной нити и антисептических ополаскивателей, позволяющих предотвратить раздражение слизистой оболочки и уменьшить риск инфекций в полости рта; студентам рекомендуется не реже 2 раз в год посещать стоматолога для выявления и лечения возможных проблем полости рта, связанных с ГЭРБ, таких как зубной камень, воспаление десен и кариес, для контроля состояния полости рта и своевременного проведения необходимых процедур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследований по распространенности ГЭРБ среди студентов крайне мало, особенно обучающихся в медицинском вузе, хотя они представлены довольно широкой возрастной группой, подверженной различным факторам риска развития ГЭРБ. Клинические проявления ГЭРБ как хронического заболевания часто маскируются под заболевания других органов, что затрудняет диагностику и снижает эффективность лечения.

По данным анкетирования, у подавляющего большинства студентов нерегулярное и неполноценное питание: только 13,9% регулярно питается – 3–4 раза в сутки, у 56,4% рацион состоит в основном из фастфуда. Отмечается приверженность вредным привычкам: курят 22,2% студентов, алкоголь периодически употребляют 70,8%. Постоянный стресс испытывают 47,2% опрошенных студентов. В результате обследования выявлены боль при

глотании – у 2,8%, ощущение кома в горле, приступы тошноты – у 13,9%, изжога – у 3%, частая отрыжка – у 9,7%, жалобы на боли в области эпигастрии – у 18,1% студентов. Хронические инфекции полости рта и глотки (ларингит, фарингит) регистрируются у 11,1%, кашель, осиплость голоса – у 5,6%, у 4,2% студентов диагностирован кариес и изменения слизистой ротовой полости. По данным анализа анкеты-опросника GerdQ, 8 баллов и более выявлены у 13,3% студентов, которым рекомендовано пройти углубленное обследование у гастроэнтеролога. Все вышеперечисленные изменения состояния здоровья студентов, характерные для ГЭРБ, требуют комплексного подхода к диагностике, лечению и предотвращению осложнений.

Своевременное комплексное обследование студентов как наиболее уязвимой группы риска, включающее не только расширенные медицинские осмотры, но и анкетирование, тщательный сбор соответствующих жалоб и анамнеза, способствует раннему выявлению заболевания, точной диагностике и лечению. Индивидуализированный подход, учитывающий особенности каждого студента, является ключевым в успешном лечении ГЭРБ и профилактике состояния полости рта при данном заболевании. Сотрудничество врачей разных специализаций помогает разработать оптимальный план лечения, направленный на улучшение качества жизни и сохранение здоровья будущих специалистов.

Поступила / Received 26.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2024
Принята в печать / Accepted 11.09.2024



Список литературы / References

1. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Авалуева ЕБ и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):3–21. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/376>.
2. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avalueva EB et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter Pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/376>.
3. Костюкевич ОИ, Рылова АК, Рылова НВ, Былова НА, Колесникова ЕА, Корсунская МИ, Симбирцев АС. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(7-2): 76–81. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vnepischevodnye_maski_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/.
4. Kostyukovich OI, Rylova AK, Rylova NV, Bylova NA, Kolesnikova EA, Korsunskaya MI, Simbirtseva AS. Extraesophageal masks of gastroesophageal reflux disease. *RMJ. Medical Review*. 2018;(7-2):76–81. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vnepischevodnye_maski_gastroezofagealnoy_reflyuksnoy_bolezni/.
5. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Сторонова ОА, Зайратьянц ОВ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. Режим доступа: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
6. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zayratyants OV. 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.) Available at: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
7. Конькова ЛА, Коньков АВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: внепищеводные проявления. *Медицинский вестник МБД*. 2016;(2):47–50. Режим доступа: <https://media.mvd.ru/files/application/4620757>.
8. Konkova LA, Konkov AV. Gastroesophageal reflux: extra-oesophageal manifestations. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2016;(2):47–50. (In Russ.) Available at: <https://media.mvd.ru/files/application/4620757>.
9. 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>.
10. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267–276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>.
11. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
12. Чамсутдинов НУ, Ахмедова ПН, Абдулманапова ДН. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2019;(3):46–56. Режим доступа: https://vestnikdgm.ru/wp-content/uploads/2023/11/vestnik_no3322019_1_1_0.pdf.
13. Chamsutdinov NU, Akhmedova PN, Abdulanapova DN. Clinical and epidemiological features and risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease: current state of the problem. *Bulletin of Daghestan State Medical Academy*. 2019;(3):46–56. (In Russ.) Available at: https://vestnikdgm.ru/wp-content/uploads/2023/11/vestnik_no3322019_1_1_0.pdf.
14. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*. 2007;132(1):87–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.019>.
15. Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
16. Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
17. Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, Harvey R. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms:

- The Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):645–650. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg108>.
12. Маев ИВ, Андреев ДН, Овсепян МА, Баркалова ЕВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет*. 2022;(7):16–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
Maev IV, Andreev DN, Ovsepyan MA, Barkalova EV. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(7):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26>.
 13. Mungan Z, Pinarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(1 Suppl.):S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>.
 14. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1258–1273. <https://doi.org/10.1111/jgh.12230>.
 15. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, Karamanolis G. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018;6(8):176–182. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i8.176>.
 16. Valezi AC, Herbella FAM, Schlottmann F, Patti MG. Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):949–952. <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0395>.
 17. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1089–1095.E1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.034>.
 18. Елохина ТБ, Тютюнник ВЛ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(3):93–97. Режим доступа: <https://elibrary.ru/muzngd>.
Elokhina TB, Tyutyunnik VL. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(3):93–97. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/muzngd>.
 19. Бурков СГ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. *Гинекология*. 2004;6(5):275–278. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27615>.
Burkov SG. Gastroesophageal reflux disease in women during pregnancy. *Gynecology*. 2004;6(5):275–278. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27615>.
 20. Друк ИВ, Усачева ЕВ, Надей ЕВ, Сафронова СС, Усачев НА. ГЭРБ, ожирение, бронхиальная астма: простое сочетание или сложное взаимодействие? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(10):77–87. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-77-87>.
Druk IV, Usacheva EV, Nadey EV, Safronova SS, Usachev NA. Gastroesophageal reflux disease, obesity, bronchial asthma: simple combination or complex interaction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(10):77–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-77-87>.
 21. Тумашевич ОО, Румянцев ВА, Галочкина АБ. Стоматологический синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(2):103–103b. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/61>.
Tumashevich OO, Rumyantsev VA, Galochkina AB. Dental syndrome in gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(2):103–103b. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/61>.
 22. Айвазова РА, Поликанова ЕН, Самсонов АА, Юренев ГЛ, Еварницкая НР, Шахбазян ЛР, Андреев ДН. Внешние проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на стоматологические симптомы. *Фарматека*. 2017;(13):48–52. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35327>.
Aivazova RA, Polikanova EN, Samsonov AA, Yurenev GL, Evarnitskaya NR, Shakhbazyan LR, Andreyev DN. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: focus on dental symptoms. *Farimateka*. 2017;(13):48–52. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35327>.
 23. Янушевич ОО, Маев ИВ, Крихели НИ, Соколов ФС, Андреев ДН, Бычкова МН и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как фактор риска эрозий твердых тканей зубов. *Медицинский совет*. 2024;(8):36–42. <https://doi.org/10.21518/ms2024-234>.
Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Sokolov PS, Andreev DN, Bychkova MN et al. Gastroesophageal reflux disease as a risk factor of dental hard tissues erosions. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(8):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-234>.
 24. Тоторкулова ДР, Узденов МБ, Болатчиева ЛХ, Ходова ТВ, Хлутков ЕС, Збицкая ОС. Эффективность восстановительного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Курортная медицина*. 2021;(4):83–87. https://doi.org/10.51871/2304-0343_2021_4_83.
Totorkulova DR, Uzdenov MB, Bolatchieva LH, Khodova TV, Khlutkov ES, Zbitskaya OS. Effectiveness of restorative treatment of patients with chronic generalized periodontitis associated with gastroesophageal reflux disease. *Resort Medicine*. 2021;(4):83–87. (In Russ.) https://doi.org/10.51871/2304-0343_2021_4_83.
 25. Амлаев КР, Зеленский ВА, Доменюк ДА, Гайдамакова ИИ, Старокожко ЛЕ, Уткин ВА, Тоторкулова ДР. Повышение эффективности восстановительного лечения хронического пародонтита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с использованием модифицированной пелоидотерапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;(2):201–204. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12056>.
Amlaev KR, Zelensky VA, Domenyuk DA, Gaidamakova AI, Starokozhko LE, Utkin VA, Totorkulova DR. Increasing the efficiency of restorative treatment of chronic periodontitis associated with gastroesophageal reflux disease, using modified peloidotherapy. *Medical News of North Caucasus*. 2017;(2):201–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12056>.
 26. Маев ИВ, Базикян ЭА, Лукина ГИ, Юренев ГЛ, Мухина ЕВ. Влияние кислотозависимых заболеваний на слизистую оболочку полости рта. *Медицина критических состояний*. 2008;(1):33–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mwcejf>.
Maev IV, Bazikyan EA, Lukina GI, Yurenev GL, Mukhina EV. Influence of acid-dependent diseases on the mucous membrane of the oral cavity. *Medicine of Critical Conditions*. 2008;(1):33–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mwcejf>.
 27. Шкляев АЕ, Дударев МВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, медикаментозное лечение, бальнеотерапия. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(3):195–202. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202>.
Shklyayev AE, Dudarev VM. Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis, Medication, Balneotherapy. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(3):195–202. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-3-195-202>.
 28. Трухманов АС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение. *РМЖ*. 2001;(1):19–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_klinika_dagnostika_lechenie/.
Trukhmanov AS. Gastroesophageal reflux disease: clinic, diagnosis, treatment. *RMJ*. 2001;(1):19–24. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Gastroezofagealnaya_reflyuksnaya_bolezny_klinika_dagnostika_lechenie/.
 29. Бова АА, Валуевич ВВ, Рудой АС, Черныш ОВ, Медушевская ЮВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, лечение, профилактика и военно-врачебная экспертиза. Сообщение 2. *Военная медицина*. 2017;(2):11–15. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/upload/docs/militarymedicine/a4f6127ad8cb2a682b5e21d618f70e17.pdf>.
Bova AA, Valuyevich VV, Rudoy AS, Chernysh OV, Medushevskaya YV. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis, treatment, prevention and military medical examination. Message 2. *Military Medicine*. 2017;(2):11–15. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/upload/docs/militarymedicine/a4f6127ad8cb2a682b5e21d618f70e17.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Воропаева

Концепция и дизайн исследования – С.В. Воропаева

Написание текста – С.В. Воропаева, Н.К. Шахова

Сбор и обработка материала – Н.К. Шахова, С.Э. Белоконов

Обзор литературы – С.Э. Белоконов, М.А. Давыдова, Н.О. Иноземцева

Анализ материала – Н.А. Киргей, Е.В. Москалёва

Статистическая обработка данных – М.А. Давыдова, Н.О. Иноземцева

Редактирование – С.В. Воропаева, Н.К. Шахова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Воропаева

Contribution of authors:*Concept of the article* – Svetlana V. Voropaeva*Study concept and design* – Svetlana V. Voropaeva*Text development* – Svetlana V. Voropaeva, Nadezhda K. Shakhova*Collection and processing of material* – Nadezhda K. Shakhova, Sofia E. Belokon*Literature review* – Sofia E. Belokon, Maria A. Davydova, Natalia O. Inozemtseva*Material analysis* – Nadezhda A. Kirgey, Ekaterina V. Moskaleva*Statistical processing* – Maria A. Davydova, Natalia O. Inozemtseva*Editing* – Svetlana V. Voropaeva, Nadezhda K. Shakhova*Approval of the final version of the article* – Svetlana V. Voropaeva**Информация об авторах:**

Воропаева Светлана Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0009-7712-2237>; vrpaevas@rambler.ru

Шахова Надежда Константиновна, студент Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0006-2236-3648>; shvndzhd26@yandex.ru

Белоконь София Эдуардовна, студент Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0001-2461-1418>; sofiasofya.belokon@yandex.ru

Давыдова Мария Александровна, студент Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0000-4425-5206>; davidovamaria20042008@gmail.com

Иноземцева Наталья Олеговна, студент Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0004-6347-3451>; shevskaaya2001@mail.ru

Киргей Надежда Алексеевна, студент Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0006-7146-6950>; kirgej@mail.ru

Москалёва Екатерина Витальевна, студент Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина; 392024, Россия, Тамбов, ул. Советская, д. 93; <https://orcid.org/0009-0009-6136-0185>; moskalevaekaterina13@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Voropaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Faculty Therapy of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-7712-2237>; vrpaevas@rambler.ru

Nadezhda K. Shakhova, Student of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-2236-3648>; shvndzhd26@yandex.ru

Sofia E. Belokon, Student of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2461-1418>; sofiasofya.belokon@yandex.ru

Maria A. Davydova, Student of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4425-5206>; davidovamaria20042008@gmail.com

Natalia O. Inozemtseva, Student of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6347-3451>; shevskaaya2001@mail.ru

Nadezhda A. Kirgey, Student of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-7146-6950>; kirgej@mail.ru

Ekaterina V. Moskaleva, Student of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin; 93, Sovetskaya St., Tambov, 392024, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6136-0185>; moskalevaekaterina13@gmail.com

Возможности лечения саркопении при циррозе печени гипоаммониемическими средствами

А.С. Островская^{1✉}, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru, М.В. Маевская¹, К.М. Лобан², М.С. Жаркова¹, М.П. Шапка¹, Е.А. Васильцова¹, Ю.О. Чвилева¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Применение гипоаммониемического средства в лечении саркопении при циррозе печени имеет потенциал позитивного влияния на мышечную массу, силу и функцию, учитывая патогенетические основы саркопении при циррозе печени.

Цель. Сравнить массу, силу и функцию мышц, а также уровень аммиака капиллярной крови у пациентов с декомпенсированным циррозом печени в двух группах с применением L-орнитин-L-аспартата (LOLA) и без него.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. Группа исследования – пациенты с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии и гипераммониемией, в комплексной терапии которых применялся гипоаммониемический препарат LOLA; группа сравнения – пациенты с циррозом печени, гипераммониемией и саркопенией без применения LOLA. Всем пациентам выполнялась оценка мышечной массы (объем мышц плеча, скелетно-мышечные индексы методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), силы (динамометрия, тест «встань со стула») и функции (тесты краткой батареи физической активности).

Результаты. Проанализированы данные 42 пациентов: 30 – в группе исследования и 12 – в группе сравнения. В группе исследования доля пациентов со сниженной мышечной массой уменьшилась с 76,67 до 73,33% ($p = 0,012$). Средний объем мышц плеча в группе исследования – 20,86 см, через 3 мес. после лечения – 21,35 см ($p = 0,072$). Рост показателя объема мышц плеча и изменения скелетно-мышечных индексов верхних конечностей свидетельствуют об увеличении массы мышц. В группе исследования средний показатель мышечной массы при кистевой динамометрии возрос с 20,53 до 22,48 кг через 3 мес. терапии ($p = 0,011$). Прирост динамометрии показывает увеличение мышечной силы на фоне лечения с применением LOLA. Отмечен прирост показателя тестов равновесия, определяющих функцию мышц ($p < 0,001$). Уровень аммиака капиллярной крови значимо не менялся в обеих группах.

Заключение. В исследовании показано статистически значимое увеличение массы, силы и функции мышц у пациентов с циррозом печени и гипераммониемией на фоне включения в терапию декомпенсированного цирроза печени LOLA.

Ключевые слова: гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия, L-орнитин-L-аспартат, LOLA, методы оценки саркопении, мышечная масса, функция мышц, сила мышц

Для цитирования: Островская АС, Маевская МВ, Лобан КМ, Жаркова МС, Шапка МП, Васильцова ЕА, Чвилева ЮО, Ивашкин ВТ. Возможности лечения саркопении при циррозе печени гипоаммониемическими средствами. *Медицинский совет*. 2024;18(15):51–60. <https://doi.org/10.21518/ms2024-383>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents

Anna S. Ostrovskaya^{1✉}, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru, Marina V. Maevskaya¹, Konstantin M. Loban², Maria S. Zharkova¹, Margarita P. Shapka¹, Ekaterina A. Vasiltsova¹, Yulia O. Chvileva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The use of hypoammonemic agents to treat sarcopenia in liver cirrhosis has the potential to positively affect muscle mass, strength and function, given the pathogenetic basis of sarcopenia in liver cirrhosis.

Aim. To compare muscle mass, strength and function, as well as capillary blood ammonia levels in patients with decompensated liver cirrhosis in two groups with and without use of L-ornithine-L-aspartate (LOLA).

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted. The treatment group included patients with decompensated liver cirrhosis of various etiologies and hyperammonemia, who received a hypoammonemic agent (LOLA) as part of complex therapy; the comparator group included patients with liver cirrhosis, hyperammonemia and sarcopenia, who did not receive LOLA. All patients underwent measurements of muscle mass (shoulder muscle volume, skeletal muscle mass indices (SMI) measured by dual-energy X-ray absorptiometry), strength (dynamometry, chair stand test) and function (short physical performance battery).

Results. An analysis of clinical outcomes included 42 patients: 30 from the treatment group and 12 from the comparator group. In the treatment group, the proportion of patients with reduced muscle mass decreased from 76.67% to 73.33% ($p = 0.012$).

The average shoulder muscle volume in the treatment group was 20.86 cm, which reached 21.35 cm ($p = 0.072$) at 3 months of therapy. The growth in shoulder muscle values and changes in the skeletal muscle indices for the upper limbs showed an increase in muscle mass. In the treatment group, mean muscle mass values measured by handheld dynamometry (HHD) increased from 20.53 to 22.48 kg at 3 months of therapy ($p = 0.011$). The increase in dynamometry scores demonstrated an increase in muscle strength during LOLA therapy. The increase in balance test scores determining muscle function was reported ($p < 0.001$). The capillary blood ammonia levels did not change significantly in both groups.

Conclusion. The study showed a significant increase in muscle mass, strength and function in patients with liver cirrhosis and hyperammonemia, receiving LOLA as part of decompensated liver cirrhosis therapy.

Keywords: hyperammonemia, hypoammonemic therapy, L-ornithine-L-aspartate, LOLA, sarcopenia assessment techniques, muscle mass, muscle function, muscle strength

For citation: Ostrovskaya AS, Maevskaya MV, Loban KM, Zharkova MS, Shapka MP, Vasiltsova EA, Chvileva YuO, Ivashkin VT. Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-383>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – заболевание, которое приводит к развитию большого числа осложнений: асцита, кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка, печеночной энцефалопатии, дисфункции / острого повреждения почек и гепаторенального синдрома, инфекционных осложнений, саркопении [1]. При декомпенсированном ЦП саркопения встречается в 70% случаев [2], что значительно превышает показатели в общей популяции пожилых людей [3, 4].

Современное определение саркопении предполагает прогрессирующее системное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, физическая инвалидность и смерть [5]. В ряде исследований показано, что саркопения при ЦП ассоциируется со снижением качества жизни, декомпенсацией заболевания и повышенным риском смерти [6–8]. По данным недавнего метаанализа 22 исследований с участием 6965 пациентов с ЦП, распространенность саркопении у пациентов с ЦП составила 37,5%, а выживаемость была значимо снижена. Так, кумулятивные показатели выживания в течение 1, 3 и 5 лет у пациентов с саркопенией составили 76,6; 64,3 и 45,3% соответственно, тогда как у пациентов без саркопении – 93,4; 82,0 и 74,2% соответственно [9]. В патогенезе саркопении при ЦП играют роль следующие факторы:

- хроническое катаболическое состояние;
- повышенные энергозатраты;
- изменение уровня циркулирующих гормонов;
- снижение синтеза белка;
- асцит;
- портосистемное шунтирование;
- определенный вклад в эти процессы вносит плохой аппетит [10].

Основным звеном патогенеза саркопении при ЦП считается гипераммониемия [11]. Печень играет ключевую роль в детоксикации аммиака, которая происходит в перипортальных гепатоцитах, где связывание аммиака в орнитинном цикле с аминокислотами ведет к образованию

его нетоксичной формы – мочевины. Помимо печени детоксикация аммиака осуществляется в скелетных мышцах, где он используется в реакции синтеза глутамина при участии фермента глутаминсинтетазы [12]. При снижении детоксикационной функции печени в условиях портосистемного шунтирования возможность преобразования аммиака в нетоксичную мочевины уменьшается. Тогда функцию детоксикации аммиака берут на себя скелетные мышцы. В условиях избытка аммиака глутаминсинтазная реакция в мышцах истощается, следствием является снижение мышечной массы [13]. Ряд авторов считают, что повышенная утилизация аммиака скелетными мышцами служит защитным механизмом при ЦП, направленным на предотвращение нейротоксичности аммиака [14].

В скелетных мышцах постоянно происходит процесс синтеза и распада белка [15] под воздействием таких факторов, как физическая активность и потребление белка с пищей. Эти изменения поддерживают баланс мышечного белка, обмен которого регулируется несколькими ключевыми молекулярными путями. Одним из основных участников каскада регуляции мышечной массы служит белок – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin), известный как mTOR. Также важная роль отводится сателлитным клеткам и убиквитин-протеасомному пути [16]. При ЦП происходит дисрегуляция этих каскадных реакций за счет воспаления, гиподинамии, митохондриальной дисфункции и активации миостатина через NF-κB (ядерный фактор каппа-би – зависимый путь), что приводит к преобладанию процессов распада мышц над их синтезом [11, 14, 17]. Эксперименты *in vitro* показали, что индуцированная гипераммониемией активация NF-κB связана с увеличением экспрессии миостатина – ингибитора миогенеза и уменьшением диаметра миотрубочек [14]. У пациентов с ЦП повышенное содержание аммиака в скелетных мышцах также связано с увеличением экспрессии миостатина и активацией NF-κB, что приводит к нарушению синтеза мышечного белка, усилению аутофагии и снижению массы скелетных мышц [18, 19]. При ЦП высокие концентрации аммиака приводят к уменьшению количества промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, что ведет

к снижению синтеза аденозинтрифосфата [20] и способствует уменьшению синтеза белка в мышцах, поскольку это энергозависимый процесс. Также было установлено, что гипераммониемия влияет на увеличение активных форм кислорода и усиливает оксидативный стресс как в модели с животными, так и у людей [20]. Эти процессы способствуют подавлению системы антиоксидантной защиты и, в свою очередь, приводят к потере мышечной массы и повреждению тканей.

В исследованиях показано, что ночное голодание ускоряет процесс окисления жиров, глюконеогенез, кетогенез и катаболизм у пациентов с ЦП по сравнению со здоровыми людьми [21]. Из-за усиленного глюконеогенеза в качестве источника энергии часто используются аминокислоты [22], что приводит к низкой концентрации аминокислот с разветвленной боковой цепью в скелетных мышцах у пациентов с ЦП [23]. В условиях дефицита аминокислот у пациентов с ЦП происходит активация пути интегрированного стрессового ответа, приводящая к нарушению сигнализации mTORC1 и увеличению аутофагии [18, 24], что может способствовать развитию саркопении.

Поскольку гипераммониемия играет важную многофакторную роль в патогенезе саркопении при ЦП, представляется обоснованным предположение о том, что меры, направленные на уменьшение концентрации аммиака в крови и скелетных мышцах, помогут справиться с саркопенией. Это предположение обосновано результатами ряда научных работ. Так, в исследовании A. Kumar et al. в животной модели аммиакснижающая терапия (комбинация рифаксимины и L-орнитин-L-аспартата (LOLA)) привела к увеличению мышечной массы за счет уменьшения уровня миостатина и провоспалительных цитокинов [25]. Лечение крыс с портосистемным анастомозом с помощью LOLA и добавления рифаксимины привело к значительному улучшению массы тела, силы хвата, массы скелетных мышц и диаметра мышечных волокон в результате заметного снижения концентраций аммиака в крови и скелетных мышцах [25]. В другом исследовании комбинация рифаксимины с L-карнитином показала ингибирующее действие последнего на истощение скелетных мышц в животной модели ЦП и стеатогепатита [26]. Влияние на мышечную атрофию в исследовании было связано с улучшением сывороточного и печеночного уровня инсулиноподобного фактора роста-1, а также функции митохондрий скелетных мышц.

T. Ishikawa et al. было проведено клиническое исследование с применением рифаксимины в течение 24 нед. у 21 пациента. Группа была разнородной и включала пациентов с ЦП, портосистемным шунтированием, ГЦК. Было показано, что применение рифаксимины привело к значительному снижению уровня аммиака, улучшению нутритивного статуса и альбумино-билирубинового соотношения как отражения функции печени, при этом значительного влияния на скелетно-мышечный индекс (СМИ), определяемый методом компьютерной томографии (КТ), выявлено не было [27]. В более раннем исследовании участвовали 16 пациентов с ЦП и саркопенией, рандомизированных для получения LOLA или плацебо. Показатели синтеза мышечного белка, измеренные в чрескожных биопсиях

передней большеберцовой мышцы, значительно улучшились в группе лечения LOLA [28]. Результаты этого исследования также продемонстрировали улучшение синтеза мышечного белка в ответ на питание после лечения LOLA. В течение длительного времени LOLA используется в качестве гипоаммониемического препарата. Крупные мета-анализы показали эффективность препарата в снижении уровня аммиака у пациентов с ЦП [29, 30].

Поскольку L-орнитин является ключевым промежуточным продуктом цикла мочевины, он способен стимулировать превращение аммиака в мочевины остаточными перипортальными гепатоцитами [31]. L-орнитин также способствует реакции синтеза глутамина в скелетных мышцах, так как трансаминирование L-орнитина приводит к образованию глутамата, который является важным субстратом глутаминсинтетазы. Благодаря этим двум независимым механизмам (синтез мочевины в печени и глутамина в мышцах) терапия LOLA снижает уровень аммиака в крови и мышцах, что приводит к улучшению фенотипа и функции скелетных мышц, а также ослаблению неблагоприятных молекулярных нарушений, вызванных аммиаком [32].

Помимо гипоаммониемического эффекта LOLA в механизме воздействия на саркопению играют роль его другие свойства. Например, появляется все больше доказательств того, что LOLA обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с ЦП [33]. Они основаны на результатах клинических испытаний LOLA, в ходе которых наблюдалось улучшение параметров печеночных трансаминаз и билирубина, а также протромбинового времени [34]. В исследовании A. Horvath et al. представлены данные о влиянии LOLA на инсулиноподобный фактор роста-1: его снижение у пациентов в группе LOLA позволяет предположить потенциальный эффект в отношении саркопении при заболеваниях печени [35]. В исследовании, проведенном среди пациентов с компенсированным ЦП и минимальным уровнем печеночной энцефалопатии, изучался эффект перорального приема LOLA на саркопению. Так, 34 пациента были рандомизированы в две группы: группу лечения, получавшую пероральный LOLA в дозировке 6 г 3 раза в день, и группу сравнения, получавшую плацебо в течение 12 нед. В группе LOLA среднее увеличение толщины кожной складки бицепса составило 1,5 мм, в то время как в группе плацебо среднее уменьшение составило 1,0 мм ($p = 0,05$). Ограничение: исследование представлено в форме реферата, поэтому не удалось обнаружить различия в мышечных показателях (сила хвата рукой и тест на 6-минутную ходьбу) между двумя группами [36].

Согласно проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям, для саркопении при ЦП подробно описаны клинические исходы и влияние на прогноз заболевания, выделены ключевые звенья патогенеза, основное значение среди которых отводится гипераммониемии. Однако вопросы ведения пациентов и подходы к терапии четко не разработаны. В ряде публикаций описано позитивное влияние LOLA как гипоаммониемического средства на функцию печени, мышечный протеостаз, силу и объем мышц при саркопении. Но представленные исследования единичны, описанные группы разнородны,

что не позволяет обобщить данные. Это послужило основанием для организации клинического исследования возможности применения LOLA у пациентов с ЦП, саркопенией и гипераммониемией.

Цель исследования – сравнить массу, силу и функции скелетных мышц, а также уровень аммиака капиллярной крови у пациентов с декомпенсированным ЦП в двух группах с добавлением к терапии LOLA (международное непатентованное название – орнитин) и без него.

Оценивая саркопению при ЦП, важно провести ряд тестов, позволяющих исследовать мышечную силу, массу и функцию. Для этого применяются тесты краткой батареи физической активности [37]. Наиболее показательные из них – тесты для поддержания равновесия и тест с подъемом со стула. Для оценки мышечной силы используют метод кистевой динамометрии, которая является доступным и экономически эффективным способом определения мышечной силы пациента [38]. Слабая сила сжатия кисти является важной диагностической характеристикой саркопении. Мышечная масса оценивается по антропометрическим показателям с измерением объема мышц плеча (ОМП) [39] и более точным инструментальным методам – КТ, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА, dual X-ray absorptiometry (DXA)), ультразвуковому методу, биоимпедансному анализу, магнитно-резонансной томографии [40]. Для подтверждения саркопении в клинической практике рекомендуется использовать ДРА, а в научных исследованиях – ДРА, биоимпедансный анализ, КТ или магнитно-резонансную томографию [5].

Учитывая, что ДРА является более простым, дешевым, доступным методом с меньшей лучевой нагрузкой, ее использование для оценки мышечной массы у пациентов с ЦП может иметь преимущество. Для оценки мышечной массы методом ДРА рассчитываются СМИ. По нашим данным [41], для оценки мышечной массы пациентов с декомпенсированным ЦП и наличием отеков нижних конечностей преимущество перед стандартным СМИ по чувствительности, специфичности и точности как для мужчин, так и для женщин имеет СМИ верхних конечностей (ВК), который позволяет исключить влияние отека асцитического синдрома на мышечную массу пациентов.

Для оценки уровня аммиака доступным, быстрым и простым методом является исследование в капиллярной крови на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония) [11, 42, 43], который основан на микродиффузии и колориметрии. Прибор позволяет быстро и точно определить уровень аммиака у постели пациента [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование с 1 января по 30 апреля 2024 г. со сплошным набором пациентов с установленным диагнозом ЦП, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №2 Сеченовского Университета. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Диагноз ЦП устанавливался на основании клинических и лабораторных данных, биопсии, эластометрии печени.

Критериями включения в исследование были:

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- класс ЦП по Child – Pugh B или C;
- непреднамеренное снижение массы тела за счет потери объема мышечной и (или) жировой массы на 5% и более за 3–6 мес. до исследования;
- гипераммониемия (уровень аммиака в капиллярной крови более 76 мкг/дл).

Критерии невключения в исследование:

- беременность;
- наличие злокачественных новообразований;
- тяжелые соматические сопутствующие заболевания;
- наличие самостоятельных психоневрологических заболеваний.

Всего в исследование были включены 57 пациентов с ЦП, гипераммониемией и клиническим признаками саркопении (непреднамеренное снижение массы тела за счет потери объема мышечной и (или) жировой массы на 5% и более за 3–6 мес. до исследования). Далее пациентам было проведено измерение мышечной массы, силы и функции. Из всех пациентов 30% имели снижение мышечной силы, 45% – снижение мышечной массы, 10% – снижение мышечной функции. При проведении ДРА с расчетом СМИ в нашем исследовании мы столкнулись с искажением результатов за счет отеков нижних конечностей, в результате чего было предложено исследование СМИ ВК и были разработаны критерии для этого показателя [41]. С их учетом в исследование были включены 42 пациента с ЦП и одним из признаков саркопении (снижение мышечной массы, измеренной ДРА и рассчитанной по СМИ ВК и (или) измеренного ОМП; снижение мышечной силы, измеренной методом динамометрии или теста «встань со стула»; снижение мышечной функции, измеренной по критериям тестов краткой батареи физической активности) в возрасте от 18 до 75 лет, из них 18 (43%) мужчин и 24 (57%) женщины. Классу В по Child – Pugh соответствовали 15 (38%) пациентов, классу С – 26 (62%). Среди этиологических факторов преобладало злоупотребление алкоголем – 27 (65%), из них у 3 – в сочетании с вирусным гепатитом и у 2 – в сочетании с первичным склерозирующим холангитом. В числе других причин у 7 (17%) пациентов хроническая инфекция гепатита С, у 6 (14%) первичный билиарный холангит, у 1 (2%) пациента аутоиммунный гепатит, у 1 (2%) пациента болезнь Вильсона – Коновалова. У всех включенных пациентов уменьшение объема мышечной и (или) жировой массы было ассоциировано с появлением признаков декомпенсации ЦП и снижением качества жизни: появлением слабости, снижением толерантности к физическим нагрузкам.

Включенные в нашу работу пациенты были разделены на две группы случайным образом: группа исследования и группа сравнения. В группу исследования вошли 30 пациентов с ЦП класса В и С по Child – Pugh, которые получали стандартную терапию ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ЦП [1], с применением LOLA в дозе 3 г 3 раза в сутки перорально в течение

3 мес. В группу сравнения вошли 12 пациентов с ЦП класса В и С по Child – Pugh, которые получали стандартную терапию ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ЦП [1] без применения LOLA.

Для оценки мышечной функции в группе исследования и в группе сравнения проводились тесты краткой батареи физической активности: тесты «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное положение стоп» для определения равновесия. Пациент устанавливает стопы в определенном положении и удерживает его в течение 10 сек. Тест считается выполненным, если пациент удерживал равновесие 10 сек и более [5].

Для оценки мышечной силы в группе исследования и в группе сравнения использовался кистевой динамометр ДК-100 №00220 с диапазоном измерений 10–100 кг. Пациентам проводилось по два измерения для каждой руки (правой и левой), для анализа использовалось максимальное значение, полученное после всех измерений. Снижение мышечной силы оценивалось при показателях менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин [5]. Также выполнялся тест краткой батареи физической активности: встать со стула, когда измеряется время, в течение которого пациент переходит из положения сидя в положение стоя и обратно (всего 5 раз), при этом не помогая себе руками. Сила квадрицепсов считается сниженной, если выполнение теста длится более 15 сек или пациент не может подняться со стула без помощи рук [5].

Для оценки мышечной массы в группе исследования и в группе сравнения проводилось измерение ОМП на уровне средней трети нерабочей руки в ее расслабленном состоянии и расчет по формуле (1) [5, 44]:

$$\text{ОМП} = (\text{окружность плеча (см)} - 0,314) \times \text{кожно-жировая складка.} \quad (1)$$

Точками отсечения ОМП были 24,2 см и менее для женщин и 22,9 см и менее для мужчин [45].

Также проводилось ДРА на цифровом рентгеновском денситометре Lunar iDXA (General Electric, США). В ходе исследования оценивался СМВ ВК, скорректированный по росту следующей формулой (2):

$$\text{СМВ ВК} = \frac{\text{тощая масса верхних конечностей}}{(\text{рост, м})^2}. \quad (2)$$

Использовались пороговые значения для СМВ ВК на основании вычисленных в нашем исследовании [41] пороговых значений: для мужчин – 1,91 кг/м² и для женщин 1,47 кг/м².

Аммиак измерялся на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 16.09.2014 г. РЗН №2014/1901). Проводилось измерение капиллярной крови натошак из мочки уха [11]. Пороговым значением для аммиака считалось более 76 мкг/дл [11]. Оценивалась динамика уровня аммиака у пациентов в группе исследования и в группе сравнения.

Статистическая обработка

Качественные переменные указаны в виде абсолютных значений и доли пациентов с данным признаком от общей численности группы. Сравнение этих признаков

производилось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера (при наличии хотя бы одного из ожидаемых значений менее 5). Для сравнения зависимых переменных (изменяющихся в динамике) применялся тест МакНемара. Количественные переменные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка. Все количественные переменные, которые не подчинялись нормальному распределению и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3), сравнение независимых переменных производилось с помощью U-критерия Манна – Уинта, а зависимых – с помощью теста Уилкоксона. Для нормально распределенных данных использовался тест Стьюдента. Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и Jamovi 2.3.21 (The jamovi project, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы исследования и сравнения были сопоставимы по полу и возрасту, средний возраст составил 51,4 года. Среди пациентов 57% составляли женщины. Изучена динамика изменений показателей равновесия на основании тестов «стопы вместе», «тандемное» и «полутандемное положение стоп». Были получены следующие показатели (табл. 1). Для пациентов группы исследования до лечения уровень выполнения тестов был снижен и составил 92,86; 83,33; 90,48% соответственно, для пациентов

● **Таблица 1.** Динамика изменения выполнения тестов на равновесие в изучаемых группах, %

● **Table 1.** Trends of changes in balance test scores in the study groups, %

Тест		Все пациенты (n = 42)	Сравнение (n = 12)	Исследование (n = 30)
Стопы вместе	Исходно	92,86	100	90,00
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	1	<0,001
Полутандемное положение	Исходно	90,48	100	86,67
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	1	<0,001
Тандемное положение	Исходно	83,33	100	76,67
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	1	<0,001
Встать со стула	Исходно	61,90	58,33	60,00
	Через 3 мес.	100	100	100
	P	<0,001	0,013	<0,001

Примечание. Для определения p-значения использовался тест χ^2 МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

группы сравнения уровень выполнения теста составил 100%, после лечения все пациенты выполняли тесты на 100% ($p < 0,001$).

Также исследована динамика изменений показателя силы *квадрицепсов* на основании теста «встать со стула» (табл. 2). Для пациентов группы исследования до лечения доля выполнения теста была снижена и составила 60,00%, для пациентов группы сравнения – 58,33%. После лечения все пациенты выполняли тесты на 100% ($p < 0,001$ и $p = 0,013$).

Изучены показатели силы сжатия кисти (табл. 2). В группе исследования среднее значение показателя динамометрии составило 20,53 кг, через 3 мес. терапии – 22,48 кг ($p = 0,011$). Различия статистически значимы. В группе сравнения среднее значение показателя динамометрии составило 27,17 кг при первом измерении и 30,25 кг – через 3 мес. ($p = 0,243$). Статистически значимых отличий выявлено не было. Прирост показателя динамометрии свидетельствует об увеличении мышечной силы у пациентов на фоне терапии с добавлением LOLA, при этом в группе сравнения значимые изменения отсутствуют.

Также были исследованы показатели силы сжатия кисти у мужчин и женщин (табл. 2). Средний показатель в группе сравнения для женщин составил 20,8 кг до лечения и 22,5 кг – после ($p = 1,000$). Средний показатель в группе сравнения для мужчин составил 30,4 кг до лечения и 34,1 кг – после ($p = 0,734$). Статистически значимых отличий в группе сравнения выявлено не было. Средний показатель в группе исследования для мужчин составил 28,4 кг до лечения и 29,1 кг – после ($p = 0,438$). Статистически значимых отличий выявлено не было. Средний показатель в группе исследования для женщин составил 16,6 кг до лечения и 19,2 кг – после ($p = 0,003$). Выявлены статистически значимые отличия силы сжатия кисти для женщин.

Был проведен анализ СМН ВК в группе исследования и группе сравнения. Средний СМН ВК в группе исследования вырос с 1,42 до 1,47 кг/м² ($p = 0,091$), однако его медиана уменьшилась с 6,20 до 6,08 ($p = 0,091$), что не является статистически значимым. Такие разнонаправленные изменения могут быть связаны с малой выборкой пациентов.

Также мы изучили разность показателя СМН ВК до и после лечения. В группе исследования СМН ВК вырос на 0,0517 единицы (или в 1,04 раза), тогда как в группе сравнения уменьшился на 0,0125 единицы (или в 0,99 раза) ($p = 0,344$, $p = 0,209$ соответственно). Тенденция к росту СМН ВК в группе исследования очевидна, однако статистически значимых отличий не получено, что связано с малой выборкой пациентов.

Однако, изучив динамику изменения доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям различных индексов в изучаемых группах пациентов, были получены следующие показатели (табл. 3). До лечения доля пациентов со сниженной мышечной массой составила 76,19%, после лечения – 71,43% ($p = 0,004$). СМН ВК показал статистически значимое снижение доли пациентов со сниженной массой мышц среди всех пациентов с ЦП. В группе с ЦП, получавшей дополнительно LOLA, доля пациентов со сниженной мышечной массой (определенной по пороговым значениям для СМН ВК)

уменьшилась с 76,67 до 73,33% ($p = 0,012$). Изменения статистически значимы. В то же время в группе сравнения отмечено уменьшение с 75,00 до 66,67% ($p = 0,267$), что не является статистически значимым.

Учитывая, что все пациенты (мужчины и женщины) соответствовали критериям снижения ОМП в представленной группе, показатель анализировался для обоих полов. Он исследовался в динамике на фоне терапии (табл. 4).

● **Таблица 2.** Динамика изменения показателей динамометрии в изучаемых группах

● **Table 2.** Trends of changes in dynamometry scores in the study groups

Группа пациентов	Динамометрия, кг		
	Исходно	Через 3 мес.	P
Сравнение (n = 12)	27,17	30,25	0,243
Исследование (n = 30)	20,53	22,48	0,011
Исследование женщины (n = 20)	16,6	19,2	0,003
Сравнение женщины (n = 4)	20,8	22,5	1,000
Исследование мужчины (n = 10)	28,4	29,1	0,438
Сравнение мужчины (n = 8)	30,4	34,1	0,734

Примечание. Для определения p-значения использовался тест Уилкоксона.

● **Таблица 3.** Динамика изменения доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым значениям различных индексов в изучаемых группах, %

● **Table 3.** Trends of changes in the proportion of patients with reduced muscle mass determined by various index thresholds in the study groups, %

Критерий		Все пациенты (n = 42)	Сравнение (n = 12)	Исследование (n = 30)
СМН	Исходно	66,67	66,67	66,67
	Через 3 мес.	54,76	58,33	40,00
	p-значение	0,243	0,579	0,391
СМН ВК	Исходно	76,19	75,00	76,67
	Через 3 мес.	71,43	66,67	73,33
	p-значение	0,004*	0,267	0,012*

Примечание. СМН – скелетно-мышечный индекс; ВК – верхние конечности. Пороговые значения зависели от пола пациентов и определены при СМН: для мужчин 7,78 кг/м² и для женщин 6,05 кг/м², при СМН ВК: для мужчин 1,91 кг/м² и для женщин 1,465 кг/м². Для определения p-значения использовался тест χ^2 МакНемара с поправкой на непрерывность (учитывая объем выборки).

* Статистически значимые изменения.

● **Таблица 4.** Динамика изменения объема мышц плеча в изучаемых группах

● **Table 4.** Trends of changes in shoulder muscle volumes in the study groups

Объем мышц плеча, см	Сравнение (n = 12)	Исследование (n = 30)
Исходно	22,63	20,86
Через 3 мес.	20,77	21,35
P	0,383	0,072

Примечание. Для определения p-значения использовался тест Уилкоксона.

Для ОМП в группе исследования среднее значение составило 20,86 см, через 3 мес. после лечения – 21,35 см ($p = 0,072$). В группе сравнения среднее значение составило 22,63 см, через 3 мес. – 20,77 см ($p = 0,383$). Рост показателя в динамике на фоне лечения свидетельствует об увеличении массы мышц, следовательно, в сочетании с ростом СМИ ВК говорит о тенденции к уменьшению саркопении. В группе сравнения изменения ОМП не были статистически значимыми.

Был проведен анализ показателя аммиака в группе исследования и группе сравнения. Средний уровень аммиака в группе исследования уменьшился с 121,83 до 115,40 мкг/дл, медианные значения концентрации аммиака уменьшились с 115,00 до 99,50 мкг/дл ($p = 0,564$), различия не являются статистически значимыми. В группе исследования аммиак в среднем уменьшился на 6,4 мкг/дл (95% доверительный интервал (ДИ) – 28,99... – 16,13, $p = 0,633$), однако при этом отмечен рост аммиака в 1,04 раза (95% ДИ 0,84–1,25) при сравнении отношения показателей ($p = 0,372$). Статистически значимых отличий показателя выявлено не было. Средний уровень аммиака в группе сравнения увеличился с 82,58 до 85,75 мкг/дл, медианные значения концентрации аммиака уменьшились с 85,0 до 76,5 мкг/дл ($p = 0,838$), различия не являются статистически значимыми. Также в группе сравнения аммиак в среднем увеличился на 3,1 мкг/дл (95% ДИ – 36,53... – 30,2, $p = 0,633$), при сравнении отношения показателей аммиак увеличился в 1,2 раза (95% ДИ 0,67–1,83; $p = 0,372$). Статистически значимых отличий показателя выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Саркопения – частое осложнение декомпенсированного ЦП [46]. Для ее верификации оценивается мышечная сила, масса и функция (в соответствии с критериями EWGSOP 2), что выполнено в нашем исследовании. По его результатам было показано, что у пациентов с декомпенсированным ЦП класса В и С по Child – Pugh и признаками саркопении на фоне комплексной терапии ЦП с применением LOLA отмечается прирост мышечной силы, массы, функции.

В исследовании использованы методы, которые применимы в широкой клинической практике и могут в последующем выполняться у пациентов с ЦП для определения основных параметров саркопении. Показатели использованных антропометрических методов по данным многочисленных исследований коррелируют с показателями, определяемыми инструментальными методами.

В нашей работе показано статистически значимое увеличение *мышечной силы* в группе исследования (применение LOLA) для обоих полов (в группе исследования сила сжатия кисти увеличилась с 20,53 до 22,48 кг ($p = 0,011$), также сила квадрицепсов увеличилась с 60,00 до 100% ($p < 0,001$)) и в группе для женщин (увеличение силы сжатия кисти с 16,6 кг до лечения до 19,2 кг после лечения ($p = 0,003$)), что очень важно в аспекте исходов ЦП.

Также по показателям *мышечной функции* были продемонстрированы статистически значимые различия

в исследуемой группе до и после лечения (уровень выполнения тестов до лечения 92,86; 83,33; 90,48% и после лечения 100% ($p < 0,001$)). Сравнения групп не проводилось, однако выявлено улучшение функции мышц у пациентов в группе с применением LOLA.

Для оценки *мышечной массы* мы исследовали показатель ОМП, отражающий объем мышц. Согласно данным литературы, ОМП коррелирует с показателями СМИ для оценки мышечной массы [47, 48]. По нашим данным, в группе на фоне комплексной терапии ЦП с применением LOLA отмечается прирост показателя ОМП (с 20,86 до 21,35 см), тогда как в группе сравнения он значимо не менялся. Данный результат свидетельствует о приросте мышечной массы у пациентов в группе применения LOLA, что имеет важное значение для прогноза пациентов. При изучении этого параметра в исследованиях было показано, что он являлся независимым прогностическим критерием выживаемости пациентов с ЦП и саркопенией [45]. Каждое увеличение значений ОМП на 1 см ассоциировалось со снижением риска однолетней смертности на 11% ($P < 0,001$) [45].

Также для оценки мышечной массы включенных в нашу работу пациентов проводилась ДРА с расчетом СМИ. Мы использовали показатель СМИ ВК, поскольку большинство участников исследования (62%) имели отеки нижних конечностей, что не позволяло корректно применить в данной выборке пациентов стандартный СМИ. В динамике на фоне терапии в группе с применением LOLA отмечена четкая тенденция прироста СМИ ВК, что свидетельствует об увеличении мышечной массы у пациентов. В группе сравнения отмечена тенденция к снижению мышечной массы. Однако в связи с малой выборкой не получено статистически значимых результатов. При этом статистически значимые отличия получены при изучении доли пациентов со сниженной мышечной массой, определенной по пороговым для СМИ ВК значениям. Доля пациентов со сниженной мышечной массой в группе с применением LOLA (через 3 мес. терапии) снизилась с 76,67 до 73,33% ($p = 0,012$), тогда как в группе сравнения статистически значимой динамики показателя СМИ ВК не получено. Таким образом, эти данные подтверждают клиническое значение СМИ ВК и показывают значимость его изменения в группе с применением LOLA. Изменения в динамике СМИ ВК в группе пациентов с ЦП и саркопенией с применением гипоаммониемической терапии ранее не изучались. Похожие параметры проанализированы в исследовании пациентов с заболеваниями печени, в том числе с ЦП, с применением рифаксимины, однако изменений СМИ методом КТ не было получено [27].

В исследованиях, проведенных среди пациентов с ЦП и здоровых добровольцев, отмечается широкая вариабельность и лабильность уровня аммиака в сыворотке крови [49]. Метаболизм аммиака сложен и зависит от работы множества органов и систем (печень, мышцы, почки, мозг) и других параметров (например, прием пищи). Роль гипераммониемии доказана в патогенезе саркопении при ЦП, при этом исследование его концентрации в крови дает самые разнообразные результаты. Это служит

причиной того, что в клинической практике этот параметр не исследуется перед назначением пациентам с ЦП и саркопенией гипоаммониемических средств [11].

В нашей работе оценивалась *динамика* изменения уровня аммиака на фоне применения гипоаммониемического препарата LOLA. При измерении уровня аммиака в группе исследования (на фоне применения LOLA) и в группе сравнения значимых различий получено не было. В обеих группах отмечаются неоднозначные (разнонаправленные) изменения уровня аммиака без статистической значимости. Эти данные согласуются с консенсусным документом по гипераммониемии, представленным в 2024 г. [11], где постулируется отсутствие необходимости измерения аммиака у пациентов с ЦП и саркопенией в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LOLA оказывает положительный эффект на мышечную силу, массу и функцию пациентов с ЦП, что свидетельствует об уменьшении саркопении. Это имеет колоссальное клиническое значение, поскольку является предиктором более благоприятного течения заболевания и позитивно влияет на прогностический потенциал пациентов с декомпенсированным ЦП. Мышечная масса, функция и сила как основные критерии саркопении у пациентов с декомпенсированным ЦП и гипераммониемией статистически значимо меняются в положительную сторону на фоне применения LOLA.



Поступила / Received 15.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2024

Принята в печать / Accepted 06.09.2024

Список литературы / References

- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Zhigalova SB, Kitsenko EA, Manukyan GV et al. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/621/>.
- Ivashkin 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/>.
- Ponziani FR, Gasbarrini A. Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):681–691. <https://doi.org/10.2174/1389203718666170428121647>.
- Wu X, Li X, Xu M, Zhang Z, He L, Li Y. Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: Findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0247617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247617>.
- Wang J, Liu C, Zhang L, Liu N, Wang L, Wu J et al. Prevalence and associated factors of possible sarcopenia and sarcopenia: findings from a Chinese community-dwelling old adults cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):592. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03286-y>.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Marasco G, Dajti E, Ravaioli F, Brocchi S, Rossini B, Alemanni LV et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(4):377–388. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1848542>.
- Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J et al. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00025. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000025>.
- Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166–173.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028>.
- Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;76(3):588–599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>.
- Xiao L, Dai M, Zhao F, Shen Y, Kwan RYC, Salvador JT et al. Assessing the risk factors associated with sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *Sci Rep*. 2023;13(1):21845. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48955-z>.
- Надинская МЮ, Маевская МВ, Бакулин ИГ, Бессонова ЕН, Буеверов АО, Жаркова МС и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
- Nadinskaia MYu, Maevskaya MV, Bakulin IG, Bessonova EN, Bueverov AO, Zharkova MS et al. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
- Zhou Y, Eid T, Hassel B, Danbolt NC. Novel aspects of glutamine synthetase in ammonia homeostasis. *Neurochem Int*. 2020;140:104809. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104809>.
- Qiu J, Tsien C, Thapaliya S, Narayanan A, Weihi CC, Ching JK et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(8):E983–993. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00183.2012>.
- Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18162–18167. <https://doi.org/10.1073/pnas.1317049110>.
- Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:68. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-68>.
- Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология*. 2018;22(5):9–16. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16>.
- Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(5):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16>.
- Allen SL, Quinlan JL, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA et al. Sarcopenia in chronic liver disease: mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(3):G241–G257. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00373.2020>.
- Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, Kumar A, Thapaliya S, Singh D et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(5):929–937. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.004>.
- Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, Iwata Y, Miyamoto Y, Ishii N et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):915–925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>.
- Davuluri G, Allaway A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A et al. Hyperammonemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplexis and oxidative stress. *J Physiol*. 2016;594(24):7341–7360. <https://doi.org/10.1113/jp272796>.
- Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, Ito S. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol*. 2002;37(7):531–536. <https://doi.org/10.1007/s005350200082>.
- Brosnan JT. Comments on metabolic needs for glucose and the role of gluconeogenesis. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(1 Suppl):S107–S111. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600748>.
- Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7620–7629. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7620>.
- Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allaway A, Ten Have GA, Thapaliya S et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(6):2018–2029. <https://doi.org/10.1002/hep.27717>.
- Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skele-

- tal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65(6):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
26. Murata K, Kaji K, Nishimura N, Enomoto M, Fujimoto Y, Takeda S et al. Rifaximin enhances the L-carnitine-mediated preventive effects on skeletal muscle atrophy in cirrhotic rats by modulating the gut-liver-muscle axis. *Int J Mol Med*. 2022;50(2):101. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5157>.
 27. Ishikawa T, Endo S, Imai M, Azumi M, Nozawa Y, Sano T et al. Changes in the Body Composition and Nutritional Status after Long-term Rifaximin Therapy for Hyperammonemia in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy. *Intern Med*. 2020;59(20):2465–2469. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5094-20>.
 28. Reynolds N, Downie S, Smith K, Kircheis G, Rennie MJ. Treatment with L-ornithine-L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(1 Suppl.):65. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Treatment-with-L-ornithine-L-aspartate-infusion-to-Reynolds-Downie/ef390b5c3eec-7c7a51b5c1d5c834dc7cd50bdb53/>.
 29. He Q, Mao C, Chen Z, Zeng Y, Deng Y, Hu R. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arab J Gastroenterol*. 2024;25(2):84–92. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2024.01.006>.
 30. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.
 31. Rose C, Michalak A, Pannunzio P, Therrien G, Quack G, Kircheis G, Butterworth RF. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis*. 1998;13(2):147–157. <https://doi.org/10.1023/a:1020613314572>.
 32. Butterworth RF. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;8182195. <https://doi.org/10.1155/2019/8182195>.
 33. Butterworth RF, Gruengreiff K. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Evidence for Novel Hepatoprotective Mechanisms. *J Liver Clin Res*. 2018;5(1):1044. <https://doi.org/10.47739/2379-0830/1044>.
 34. Bai M, He C, Yin Z, Niu J, Wang Z, Qi X et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):63–71. <https://doi.org/10.1111/apt.12795>.
 35. Horvath A, Traub J, Aliwa B, Bourgeois B, Madl T, Stadlbauer V. Oral Intake of L-Ornithine-L-Aspartate Is Associated with Distinct Microbiome and Metabolome Changes in Cirrhosis. *Nutrients*. 2022;14(4):748. <https://doi.org/10.3390/nu14040748>.
 36. Pasha Y, Taylor-Robinson S, Leech R, Ribeiro I, Cook N, Crossey M et al. PWE-091 L-ornithine L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis? *Gut*. 2018;67(1 Suppl.):A117–A118. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233>.
 37. Островская АС, Маевская МВ. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. *Медицинский совет*. 2023;17(18):35–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.
Ostrovskaya AS, Maevskaya MV. Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.
 38. Капустина АВ, Шальнова СА, Куценко ВА, Концевая АВ, Свинин ГЕ, Муромцева ГА и др. Оценка мышечной силы с помощью кистевой динамометрии в российской популяции среднего и пожилого возраста и ее ассоциации с показателями здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3792. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3792>.
 39. Kapustina AV, Shalnova SA, Kutsenko VA, Kontsevaya AV, Svinin GE, Muromtseva GA et al. Assessment of muscle strength using handgrip test in a middle-aged and elderly Russian population and its association with health characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3792. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3792>.
 40. Hu FJ, Liu H, Liu XL, Jia SL, Hou LS, Xia X, Dong BR. Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1095–1104. <https://doi.org/10.2147/CIA.S311081>.
 41. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, Carey EJ. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611–1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>.
 42. Ostrovskaya A, Maevskaya M. Upper extremity skeletal muscle index to assess sarcopenia in patients with cirrhosis. In: *EASL Congress 2024. Milan, 5–8 June, 2024*. Milan; 2024. <https://doi.org/10.3252/psa.eu.EASL2024.2024>.
 43. Goggs R, Serrano S, Szladovits B, Keir I, Ong R, Hughes D. Clinical investigation of a point-of-care blood ammonia analyzer. *Vet Clin Pathol*. 2008;37(2):198–206. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2008.00024.x>.
 44. Huizenga JR, Tangerman A, Gips CH. A rapid method for blood ammonia determination using the new blood ammonia checker (BAC) II. *Clin Chim Acta*. 1992;210(1–2):153–155. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(92\)90054-t](https://doi.org/10.1016/0009-8981(92)90054-t).
 45. Гавриленко ДИ, Гавриленко ТЕ, Родина ЕВ. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023;22(2):27–34. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/24831>.
Haurylenka DI, Haurylenka TYE, Rodina EV. Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 2. Assessment of sarcopenia and correction of eating disorders. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2023;22(2):27–34. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/24831>.
 46. Saueressig C, Alves BC, Luft VC, Anastácio LR, Santos BC, Ferreira LG et al. Mid-arm muscle circumference cutoff points in patients with cirrhosis: Low muscle mass related to malnutrition predicts mortality. *Nutrition*. 2024;125:112471. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112471>.
 47. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75(1 Suppl.):S147–S162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.025>.
 48. Gort-van Dijk D, Weerink LBM, Milovanovic M, Haveman JW, Hemmer PHJ, Dijkstra G et al. Bioelectrical Impedance Analysis and Mid-Upper Arm Muscle Circumference Can Be Used to Detect Low Muscle Mass in Clinical Practice. *Nutrients*. 2021;13(7):2350. <https://doi.org/10.3390/nu13072350>.
 49. Gnanadeepam S, Janeela AM, Zachariah U, Eapen CE, Goel A. Sarcopenia is Closely Associated With Frailty in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(1):237–238. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.09.021>.
 50. Av SP. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and advances in therapy. *Trop Gastroenterol*. 2007;28(1):4–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896602/>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Островская, М.В. Маевская

Концепция и дизайн исследования – А.С. Островская, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Написание текста – А.С. Островская

Сбор и обработка материала – А.С. Островская, Е.А. Васильцова, Ю.О. Чвилева, М.П. Шапка

Обзор литературы – А.С. Островская

Анализ материала – А.С. Островская, М.В. Маевская

Статистическая обработка – К.М. Лобан, А.С. Островская

Редактирование – М.В. Маевская, М.С. Жаркова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Островская, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya

Study concept and design – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

Text development – Anna S. Ostrovskaya

Collection and processing of material – Anna S. Ostrovskaya, Ekaterina A. Vasiltsova, Yulia O. Chvileva, Margarita P. Shapka

Literature review – Anna S. Ostrovskaya

Material analysis – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya

Statistical processing – Konstantin M. Loban, Anna S. Ostrovskaya

Editing – Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova

Approval of the final version of the article – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

Информация об авторах:

Островская Анна Сергеевна, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; liver.orc@mail.ru

Лобан Константин Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела абдоминальной хирургии Научно-исследовательского института клинической хирургии, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8333-2398>; loban_km@rsmu.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Шапка Маргарита Петровна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2742-779>; shapka_m_p@staff.sechenov.ru

Васильцова Екатерина Андреевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0007-5170-5464>; vasiltsova.c@yandex.ru

Чвилева Юлия Олеговна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-0897-4552>; chvileva.yulya@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna S. Ostrovskaya, Physician, Department of Hepatology, Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; liver.orc@mail.ru

Konstantin M. Loban, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Abdominal Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8333-2398>; loban_km@rsmu.ru

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Margarita P. Shapka, Radiologist, Department of Radiation Diagnostics, Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2742-779>; shapka_m_p@staff.sechenov.ru

Ekaterina A. Vasiltssova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5170-5464>; vasiltsova.c@yandex.ru

Yulia O. Chvileva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0897-4552>; chvileva.yulya@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, Acad. of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Ассоциация нейтропении и сниженной функции нейтрофилов с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*

А.В. Васютин¹, В.В. Цуканов^{1✉}, gastro@impn.ru, Н.Е. Веселова¹, Е.Г. Горчилова², Ю.Л. Тонких¹, А.А. Савченко¹, А.Г. Борисов¹

¹ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

² Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47

Резюме

Введение. Нейтрофилы являются важными участниками врожденного иммунного ответа, первыми реагируют на патогенный фактор и быстро развивают неспецифические реакции. Вместе с тем работы с определением функциональной активности нейтрофилов у пациентов с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) отсутствуют.

Цель. Изучить клиничко-лабораторные проявления описторхоза в зависимости от показателей лейкоцитарного звена клинического анализа крови.

Материалы и методы. Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felineus* (120 мужчин и 208 женщин) и 51 практически здоровый пациент (28 мужчин и 23 женщины). Диагностика описторхоза осуществлялась методами копроовоскопии и микроскопии дуоденального содержимого. Всем пациентам с инвазией *O. felineus* выполнялись клинический и биохимический анализы крови. У 103 больных хроническим описторхозом (58 мужчин и 45 женщин) проводилась эластометрия печени на аппаратах Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия) с определением степени фиброза печени по METAVIR, а также исследование функциональной активности нейтрофилов в крови.

Результаты. Была обнаружена тенденция к увеличению доли лейкопении в 3,5 раза ($p = 0,12$) и нейтропении в 1,9 раза ($p = 0,15$) у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR. Абсолютное содержание нейтрофилов у больных с инвазией *O. felineus* и фиброзом печени F2-F3 по METAVIR было снижено в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR ($2,24 \times 10^9/\text{л}$ против $3,06 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,04$). Также регистрировалось снижение функциональной активности нейтрофилов в крови у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с F0 по METAVIR.

Выводы. Снижение количества и функциональной активности нейтрофилов в крови может быть маркерами повышенного риска развития фиброза печени у больных описторхозом. Целесообразно изучение возможностей иммуномодулирующих препаратов на течение инвазии *O. felineus*.

Ключевые слова: описторхоз, *Opisthorchis felineus*, нейтрофилы, фиброз печени, хемилюминесценция, иннатный иммунитет

Для цитирования: Васютин АВ, Цуканов ВВ, Веселова НЕ, Горчилова ЕГ, Тонких ЮЛ, Савченко АА, Борисов АГ. Ассоциация нейтропении и сниженной функции нейтрофилов с фиброзом печени у больных с инвазией *Opisthorchis felineus*. Медицинский совет. 2024;18(15):62–69. <https://doi.org/10.21518/ms2024-339>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felineus* invasion

Alexander V. Vasyutin¹, Vladislav V. Tsukanov^{1✉}, gastro@impn.ru, Natalia E. Veselova¹, Ekaterina G. Gorchilova², Julia L. Tonkikh¹, Andrey A. Savchenko¹, Alexander G. Borisov¹

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

² Clinical Hospital RZD-Medicine of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia

Abstract

Introduction. Neutrophils are important participants in the innate immune response, are the first to react to a pathogenic factor and quickly develop non-specific reactions. At the same time, there are no studies on the functional activity of neutrophils in patients with *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion.

Aim. To study the clinical and laboratory manifestations of opisthorchiasis depending on the leukocyte indicators of the complete blood count.

Materials and methods. A total of 328 patients with *O. felineus* invasion (120 men and 208 women) and 51 practically healthy patients (28 men and 23 women) were examined. Opisthorchiasis was diagnosed using coproovoscopy and microscopy of duodenal contents. All patients with *O. felineus* invasion underwent complete and biochemical blood tests. Liver elastometry using

Aixplorer (France) or Siemens Acuson S2000 (Germany) with determination of the liver fibrosis degree according to METAVIR, and blood neutrophils functional activity study were performed in 103 patients with chronic opisthorchiasis (58 men and 45 women). **Results.** A tendency was found to increase the proportion of leukopenia by 3.5 times ($p = 0.12$) and neutropenia by 1.9 times ($p = 0.15$) in patients with liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR compared to individuals with liver fibrosis F0 according to METAVIR. The absolute neutrophil content in patients with *O. felineus* invasion and liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR was decreased in comparison with individuals with liver fibrosis F0 according to METAVIR ($2.24 \times 10^9/L$ versus $3.06 \times 10^9/L$, $p = 0.04$). A decrease in the functional activity of neutrophils in the blood was also registered in patients with liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR in comparison with individuals with F0 according to METAVIR.

Conclusion. A decrease in the number and functional activity of neutrophils in the blood may be markers of an increased risk of liver fibrosis in patients with opisthorchiasis. It is advisable to study the possibilities of immunomodulatory drugs on the course of *O. felineus* invasion.

Keywords: opisthorchiasis, *Opisthorchis felineus*, neutrophils, liver fibrosis, chemiluminescence, innate immunity

For citation: Vasyutin AV, Tsukanov VV, Veselova NE, Gorchilova EG, Tonkikh JuL, Savchenko AA, Borisov AG. Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with *Opisthorchis felineus* invasion. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-339>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Клинические проявления инвазии *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) характеризуются выраженным полиморфизмом и могут включать поражения различных органов и систем, в т. ч. приводить к развитию гепатита, верифицированного морфологическим исследованием [1]. Для отечественной гастроэнтерологии традиционной является точка зрения о возможности осложнения длительно-го течения описторхоза развитием цирроза печени [2, 3]. Этот подход поддерживается Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в фундаментальном обзоре, посвященном паразитам печени и опубликованном в *Journal of Hepatology* в 2021 г. [4]. Вероятность активации фиброза и развития цирроза печени при описторхозе продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [5, 6]. Вместе с тем известны публикации, в которых отстаивается взгляд, что описторхоз связан прежде всего с поражением желчных протоков [7]. Логично предположить, что токсическое влияние продуктов жизнедеятельности паразитов может вызывать развитие иммунных воспалительных реакций [8], стимулировать пролиферацию фибробластов [6], что играет ключевую роль в прогрессировании фиброза печени [9]. Другими возможными механизмами, активизирующими пролиферацию фибробластов у больных описторхозом, могут быть значительные изменения микробиома желчи и кишечника [10] и образование амилоидных очагов в печени при инвазии *O. felineus* [11]. Сложность в понимании клинического полиморфизма подчеркивается тем, что описторхоз может приводить не только к холангиокарциноме, но и к гепатоцеллюлярной карциноме [12–14].

Врожденный иммунитет является первой линией защиты печени против различных повреждающих факторов, включая паразитов. К иннатному иммунитету принято относить нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, дендритные клетки и НК-клетки [15, 16]. Роль нейтрофилов в элиминации возбудителей состоит в участии в процессе фагоцитоза, в высвобождении активных соединений, включая реактивный кислород, и в модулировании адаптивного иммунного

ответа путем презентации антигенов [17]. Предполагается, что нейтрофилы являются важными участниками врожденного иммунного ответа, первыми реагируют на патогенный фактор и быстро развивают неспецифические реакции [18]. Следует заметить, что работы с определением функциональной активности нейтрофилов у пациентов с инвазией *O. felineus* совершенно отсутствуют.

Цель – изучить клиничко-лабораторные проявления описторхоза в зависимости от показателей лейкоцитарного звена клинического анализа крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска». Всего было обследовано 328 больных с инвазией *O. felineus* (120 мужчин и 208 женщин, средний возраст 40,3 лет) и 51 практически здоровый пациент (28 мужчин и 23 женщины, средний возраст 41,1 лет) в возрасте от 18 до 70 лет.

Критериями включения были возраст от 18 до 70 лет, диагноз «хронический описторхоз», подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 и старше 70 лет, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, хронические заболевания печени различной этиологии (вирусные гепатиты, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени и др.), другие паразитарные инвазии, туберкулез, беременность, выраженные хронические заболевания различных органов и систем, отказ принять участие в научном исследовании.

Группа контроля состояла из здоровых лиц, которые во время профилактического осмотра не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, не имели выраженных хронических заболеваний различных органов и систем, характеризовались нормальными показателями биохимического и клинического анализов крови, отсутствием маркеров к вирусным гепатитам, антител к описторхисам, яиц

гельминтов в кале 5 дней подряд и отрицали в анамнезе злоупотребление алкоголем.

Клиническая симптоматика и анамнестические сведения изучались с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных рекомендаций [19, 20].

Диагностика инвазии *O. felineus* осуществлялась при помощи микроскопии желчи, полученной после дуоденального зондирования и микроскопии кала на наличие яиц гельминтов. Дуоденальное зондирование выполнялось после предварительной трехдневной подготовки с ограничениями в диете сладких, жирных блюд, газообразующих продуктов и после двенадцатичасового голодания. Выполнялось получение трех классических порций желчи: «А» (дуоденальная), «В» (пузырная) и «С» (печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря 30 мл 30%-ного раствора сульфата магния. Зондирование продолжалось в течение всего времени истечения пузырьной порции желчи, затем еще 15–20 мин после появления светлой печеночной порции. В каждой порции определялся цвет, объем, проводилось ее макроскопическое описание, в последующем выполнялась микроскопия нативных мазков желчи количеством 5–10 образцов из всех порций. Порции «В» и «С» считались наиболее информативными. С целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов также осуществлялась микроскопия осадка желчи после ее центрифугирования. Исследование фекалий для диагностики описторхоза выполнялось по методу Като (метод толстого мазка под целлофаном). Толстый мазок представлял собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, который спрессовывался под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Всем 328 пациентам с инвазией *O. felineus* выполнялись клинический и биохимический анализы крови. Клинический анализ крови проводился с определением лейкоцитарной формулы. В биохимическом анализе крови определяли концентрацию глюкозы и билирубина, а также активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и амилазы.

Всем пациентам также осуществлялись ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта. У 103 больных хроническим описторхозом (58 мужчин и 45 женщин) проводилась эластометрия печени с применением ультразвуковых систем Siemens Acuson S2000 (Германия) и Aixplorer (Франция) с оценкой степени фиброза печени по шкале METAVIR. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей жесткости ткани печени: F0 – менее 5,8 кПа, фиброз отсутствует; F1 – 5,9–7,2 кПа, соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – 7,3–9,5 кПа, портальный и перипортальный фиброз с единичными септами; F3 – 9,6–12,5 кПа, соответствует портальному и перипортальному фиброзу с множественными септами (мостовидными) с порто-портальными и порто-центральными

септами; F4 – более 12,6 кПа, свидетельствует о наличии цирроза печени.

Исследование функциональной активности нейтрофилов в крови включало 103 больных описторхозом, которым была проведена эластометрия печени, и 51 здорового пациента из группы контроля. Кровь забиралась утром натощак в пробирку с гепарином. Выделение нейтрофилов крови осуществлялось по общепринятому методу в двух градиентах плотности фиколла и урографина с последующим тройным отмыванием от градиента стерильным раствором Хенкса без фенолового красного. Исследование интенсивности выработки активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами проводилось путем определения активности люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции в течение 90 мин на хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия). В люцигенин-зависимой реакции определялись первичные АФК (супероксидный анион), в люминол-зависимой реакции – вторичные АФК (перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород, гипохлорит). С помощью спонтанной реакции хемилюминесцентной реакции определяли базовый уровень функциональной активности нейтрофилов, при стимуляции зимозаном определяли резервные возможности клеток. Происходил анализ следующих характеристик функциональной активности нейтрофилов: T_{\max} – время выхода на максимум хемилюминесценции, I_{\max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S – площадь под кривой хемилюминесценции. Вычисляли индекс активации (ИА) фагоцитоза путем отношения S в зимозан-индуцированной реакции к S в спонтанной реакции.

Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (Протокол №4 от 02.08.2019 г.).

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Для количественных показателей описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде нижнего и верхнего квартилей (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считается уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе изменений показателей анализов крови у пациентов с описторхозом частота лейкопении составила 10,1%, лейкоцитоза – 3,7%, нейтропении – 29,6%, эозинофилии – 19,5%. Мы обратили внимание на достаточно высокий уровень нейтропении и проанализировали данные по этим клеткам.

Была обнаружена тенденция к увеличению доли лейкопении в 3,5 раза ($p = 0,12$) и нейтропении в 1,9 раза ($p = 0,15$) у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR. Аналогичных изменений для содержания моноцитов и эозинофилов не регистрировалось (табл. 1). Мы провели вычисление содержания показателей лейкоцитарного звена в абсолютных цифрах в зависимости от фиброза печени у больных описторхозом. Содержание лейкоцитов у больных с инвазией *O. felinus* и фиброзом печени F2-F3 по METAVIR было снижено в 1,3 раза ($p = 0,1$), а абсолютное содержание нейтрофилов в крови – в 1,4 раза ($p = 0,04$) в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR. Регистрировались также достоверные отличия

для содержания нейтрофилов при сопоставлении показателей пациентов с фиброзом печени F1 по METAVIR и F0 по METAVIR. Мы не обнаружили значимой связи содержания других компонентов лейкоцитарного звена с выраженностью фиброза печени. Полученные данные позволяют предполагать важную роль изменения количества и, вероятно, функционального состояния нейтрофилов для генеза фиброза печени у больных описторхозом (табл. 2).

Мы изучили показатели функциональной активности нейтрофилов в крови у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени. В люминол-зависимом процессе мы обнаружили следующие закономерности: максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I_{\max}) и площадь под кривой хемилюминесценции (S) в зимозан-индуцированной реакции у больных описторхозом с фиброзом F1 были достоверно выше, чем у пациентов с F0 и F2-F3. При этом данные показатели были ниже в группе F2-F3 в сравнении с группой F0. В итоге индекс активации (ИА) фагоцитоза у пациентов с фиброзом печени степени F1 был значительно повышен, а в группе F2-F3 – снижен в сравнении с группой F0 (табл. 3). Полученные нами данные говорят о том,

● **Таблица 1.** Частота показателей лейкоцитарной формулы в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с инвазией *O. felinus*

● **Table 1.** Frequency of white blood cell counts depending on the degree of liver fibrosis in patients with *O. felinus* invasion

Показатель	Фиброз печени Уровень показателя	1. F0 по METAVIR (n = 64)		2. F1 по METAVIR (n = 21)		3. F2-F3 по METAVIR (n = 18)		ОШ (ДИ); P_{1-2}	ОШ (ДИ); P_{2-3}	ОШ (ДИ); P_{1-3}
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Лейкоциты	Менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$	4	6,3	3	14,3	4	22,2	0,40 (0,08–1,96); =0,48	0,58 (0,11–3,04); =0,82	0,23 (0,05–1,05); =0,12
	$4-9 \cdot 10^9/\text{л}$	58	90,6	17	81,0	13	72,2	2,27 (0,57–9,00); =0,42	1,63 (0,36–7,33); =0,79	3,72 (0,98–14,06); =0,1
	Более $9 \cdot 10^9/\text{л}$	2	3,1	1	4,8	1	5,6	0,65 (0,06–7,50); =0,74	0,85 (0,05–14,64); =0,54	0,55 (0,05–6,42); =0,82
Нейтрофилы	Менее 47%	15	23,4	8	38,1	8	44,4	0,50 (0,17–1,43); =0,3	0,77 (0,21–2,77); >0,9	0,38 (0,13–1,14); =0,15
	47–76%	47	73,4	13	61,9	10	55,6	1,70 (0,60–4,82); =0,47	1,30 (0,36–4,68); >0,9	2,21 (0,75–6,53); =0,24
	Более 76%	2	3,1	0	0,0	0	0,0	1,72 (0,08–37,26); >0,9	–	1,48 (0,07–32,21); >0,9
Моноциты	Менее 3%	1	1,6	1	4,8	1	5,6	0,32 (0,02–5,31); >0,9	0,85 (0,05–14,64); =0,54	0,27 (0,02–4,54); >0,9
	3–11%	58	90,6	19	90,5	16	88,9	1,02 (0,19–5,47); =0,68	1,19 (0,15–9,41); =0,71	1,21 (0,22–6,57); =0,82
	Более 11%	5	7,8	1	4,8	1	5,6	1,69 (0,19–15,39); >0,9	0,85 (0,05–14,64); =0,54	1,44 (0,16–13,18); =0,85
Эозинофилы	Менее 5%	49	76,6	17	81,0	15	83,3	0,77 (0,22–2,64); >0,9	0,85 (0,16–4,43); =0,82	0,65 (0,17–2,57); =0,77
	5–7%	8	12,5	2	9,5	2	11,1	1,36 (0,26–6,96); >0,9	0,84 (0,11–6,67); =0,71	1,14 (0,22–5,93); =0,8
	Более 7%	7	10,9	2	9,5	1	5,6	1,17 (0,22–6,11); =0,82	1,79 (0,15–21,54); =0,89	2,09 (0,24–18,18); =0,82

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

● **Таблица 2.** Количественные показатели лейкоцитарной формулы в зависимости от степени фиброза печени у пациентов с инвазией *O. felinus*

● **Table 2.** Quantitative indicators of white blood cell counts depending on the degree of liver fibrosis in patients with *O. felinus* invasion

Фиброз печени Показатель	1. F0 по METAVIR (n = 64) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	2. F1 по METAVIR (n = 21) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	3. F2-F3 по METAVIR (n = 18) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,03 (4,74–6,74)	5,19 (4,4–5,94)	4,69 (4,05–7,00)	=0,13	=0,54	=0,1
Нейтрофилы (%)	53,5 (47,9–59,1)	50,6 (43,1–54,4)	51,2 (39,6–57,2)	=0,08	>0,9	=0,16
Нейтрофилы (*10 ⁹ /л)	3,06 (2,54–3,73)	2,6 (2,02–3,07)	2,24 (1,61–3,28)	=0,02	=0,62	=0,04
Лимфоциты (%)	34,1 (29,5–39,6)	38,2 (32,5–45,8)	40,8 (33,0–46,0)	=0,04	>0,9	=0,03
Лимфоциты (*10 ⁹ /л)	1,87 (1,47–2,35)	2,08 (1,4–2,63)	1,88 (1,42–2,07)	=0,59	=0,51	0,71
Моноциты (%)	7,7 (6,2–9,1)	6,8 (6,5–8,4)	7,5 (6,3–8,7)	=0,69	>0,9	=0,68
Моноциты (*10 ⁹ /л)	0,43 (0,33–0,58)	0,36 (0,3–0,56)	0,33 (0,24–0,48)	=0,29	=0,44	=0,1
Эозинофилы (%)	3,1 (2,0–4,9)	2,7 (2,2–4,1)	3,2 (2,3–4,3)	=0,74	=0,69	=0,88
Эозинофилы (*10 ⁹ /л)	0,19 (0,11–0,29)	0,16 (0,11–0,21)	0,16 (0,1–0,22)	=0,35	>0,9	=0,4

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

● **Таблица 3.** Функциональная активность нейтрофилов в люминол-зависимом процессе у пациентов с инвазией *O. felinus* в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 3.** Functional activity of neutrophils in luminol-dependent process in patients with *O. felinus* invasion depending on the degree of liver fibrosis

Фиброз печени		1. F0 по METAVIR (n = 64) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	2. F1 по METAVIR (n = 21) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	3. F2-F3 по METAVIR (n = 18) Me (C ₂₅ -C ₇₅)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Реакция	Показатель						
Спонтанная реакция	T _{max} , с	1 479 (632–2 090)	993 (638–1973)	1 677 (589–2 644)	=0,29	=0,23	=0,63
	I _{max} , о.е.	17 209 (8 266–24 060)	10 157 (7 542–21 894)	11 280 (4 553–31 846)	=0,22	>0,9	=0,2
	S, *10 ³ о.е.	51 065 (28 432–87 797)	31 338 (24 865–76 398)	34 260 (16 515–98 146)	=0,16	=0,88	=0,25
Зимозан-индуцированная реакция	T _{max} , с	1 254 (937–1 805)	1 096 (847–1 285)	998 (709–2 032)	=0,21	>0,9	=0,5
	I _{max} , о.е.	48 260 (21 635–71 562)	73 039 (36 838–137 348)	13 590 (3 846–42 008)	=0,02	=0,001	=0,007
	S, *10 ³ о.е.	157 259 (74 237–218 132)	209 643 (137 348–312 600)	48 351 (15 080–121 434)	=0,01	<0,001	=0,008
Индекс активации (ИА) фагоцитоза		2,39 (1,93–3,13)	5,74 (4,20–7,02)	1,49 (0,63–2,27)	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; S – площадь под кривой хемилюминесценции; о.е. – относительные единицы; с – секунды.

что у пациентов с умеренным фиброзом отмечается повышенная реакция нейтрофилов на антигенную нагрузку, а при прогрессировании фиброза в степень F2-F3 приводит к значительному снижению ответа нейтрофилов на дополнительный антиген.

В люцигенин-зависимом процессе функциональная активность нейтрофилов крови значительно снижалась у больных описторхозом с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F1 по METAVIR в спонтанной реакции, о чем свидетельствовало

● **Таблица 4.** Функциональная активность нейтрофилов в люцигенин-зависимом процессе у пациентов с инвазией *O. felinus* в зависимости от степени фиброза печени

● **Table 4.** Functional activity of neutrophils in lucigenin-dependent process in patients with *O. felinus* invasion depending on the degree of liver fibrosis

Фиброз печени		1. F0 по METAVIR (n = 64)	2. F1 по METAVIR (n = 21)	3. F2-F3 по METAVIR (n = 18)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Реакция	Показатель	Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Me (C ₂₅ -C ₇₅)	Me (C ₂₅ -C ₇₅)			
Спонтанная реакция	T _{max} , с	1 612 (1 061–2 212)	1 906 (1 589–2 136)	1 303 (966–2 027)	=0,29	=0,12	=0,32
	I _{max} , о.е.	3 180 (1 420–4 872)	3 929 (1 398–6 452)	1 630 (615–2 933)	=0,38	=0,009	=0,01
	S, *10 ³ о.е.	10 001 (5 115–15 957)	13 256 (4 739–21 270)	4 887 (1 780–9 370)	=0,33	=0,008	=0,01
Зимозан-индуцированная реакция	T _{max} , с	1 311 (970–1 594)	1 289 (1 095–1 479)	1 398 (1 001–1 745)	>0,9	=0,85	=0,74
	I _{max} , о.е.	5 004 (2 621–7 578)	3 993 (3 002–4 798)	3 799 (1 326–5 657)	=0,41	=0,25	=0,06
	S, *10 ³ о.е.	15 123 (8 730–23 053)	11 524 (9 640–14 661)	9 213 (4 535–16 010)	=0,57	=0,14	=0,02
Индекс активации (ИА) фагоцитоза		1,78 (1,12–2,71)	1,36 (0,85–2,51)	1,87 (1,06–2,61)	=0,23	=0,37	=0,83

Примечание. Достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна – Уитни; T_{max} – время выхода на максимум хемилюминесценции; I_{max} – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; S – площадь под кривой хемилюминесценции; о.е. – относительные единицы; с – секунды.

значительное снижение I_{max} и S. В зимозан-индуцированной реакции определялась тенденция к снижению I_{max} и регистрировалось значительно уменьшение S у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR (табл. 4).


ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы понимание роли нейтрофилов в организме существенно изменилось. Стало очевидным, что помимо эрадикации патогенов нейтрофилы регулируют много других процессов, включая острое повреждение и восстановление тканей, хроническое воспаление [21]. Нейтрофилы, являясь ключевыми звеньями хронического воспаления, могут детерминировать активацию звездчатых клеток печени, модулировать иммунные механизмы через выработку хемокинов и цитокинов, приводящих к трансдифференциации миофибробластов в печени [22]. Все это обуславливает в настоящее время значительное внимание к роли нейтрофилов в патогенезе заболеваний печени [23].

Мы полагаем, что снижение функциональной активности нейтрофилов является одним из проявлений иммунной дисфункции, которая может манифестироваться при выраженном фиброзе и циррозе печени в недостаточном ответе нейтрофилов на раздражители, снижении миграции,

фагоцитоза, дегрануляции, производстве АФК, уничтожении бактерий и формировании внеклеточных ловушек нейтрофилов [24–27]. У больных с вирусным гепатитом С было показано, что функциональная недостаточность нейтрофилов возникает при выраженном фиброзе печени и имеет тенденцию к ухудшению при прогрессировании цирроза от стадии А по Чайлд – Пью до стадии С [25].

ВЫВОДЫ

Мы обнаружили, что у больных описторхозом нейтропения ассоциирована с выраженным фиброзом печени. Уменьшение количества нейтрофилов в крови сопровождается снижением функциональной активности гранулоцитов у пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR в сравнении с лицами с F0 по METAVIR. С нашей точки зрения, полученные данные могут быть полезны для развития диагностических и лечебных мероприятий. Снижение количества нейтрофилов в крови у больных описторхозом может быть одним из маркеров повышенного риска развития фиброза печени. Целесообразно изучение влияния иммуномодулирующих препаратов на течение инвазии *O. felinus*. 

Поступила / Received 27.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2024

Принята в печать / Accepted 05.08.2024

Список литературы / References

- Karbysheva N, Nikonova M, Matros O, Kiushkina I, Nemilostva E, Choroshilova I et al. Clinical polymorphism in patients with *Opisthorchis felinus* infection in the Western Siberia. *IDCases*. 2021;24:e01064. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01064>.
- Плотникова ЕЮ, Баранова ЕН. Проблемы лечения описторхозной инвазии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(3):53–56.

Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Problemy_lecheniyaopistorhnoy_in vazii.

Plotnikova EY, Baranova EN. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Problems of treatment of opisthorchiasis. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(3):53–56. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Problemy_lecheniyaopistorhnoy_in vazii.

3. Цуканов ВВ, Тонких ЮЛ, Гилюк АВ, Васютин АВ, Колечукова ОА, Ржавичева ОС и др. Диагностика, клиника и лечение описторхоза. *Доктор.Ру*. 2019;8(163):49–53. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53>.
Tsukanov VV, Tonkikh YuL, Gilyuk AV, Vasyutin AV, Kolenchukova OA, Rzhavicheva OS et al. Opisthorchiasis: Diagnostics, Clinical Manifestations, and Management. *Doctor.Ru*. 2019;8(163):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53>.
4. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver – epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75(1):202–218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.015>.
5. Kovner AV, Pakharukova MY, Maksimova GA, Mordvinov VA. Characteristics of liver fibrosis associated with chronic Opisthorchis felinus infection in Syrian hamsters and humans. *Exp Mol Pathol*. 2019;110:104274. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104274>.
6. Thuwajit C, Thuwajit P, Uchida K, Daorueang D, Kaewkes S, Wongkham S, Miwa M. Gene expression profiling defined pathways correlated with fibroblast cell proliferation induced by Opisthorchis viverrini excretory/secretory product. *World J Gastroenterol*. 2006;12(22):3585–3592. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i22.3585>.
7. Tan S, Machrumnizar M. Fish and Food-Fatality: Food-borne Trematode Opisthorchis viverrini and Cholangiocarcinoma. *Helminthologia*. 2023;60(4):287–299. <https://doi.org/10.2478/hel-2023-0036>.
8. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ, Mairiang E et al. The tumorigenic liver fluke Opisthorchis viverrini-multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol*. 2012;28(10):395–407. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.006>.
9. Zhang CY, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World J Hepatol*. 2023;15(6):755–774. <https://doi.org/10.4254/wjv.v15.i6.755>.
10. Pakharukova MY, Lishai EA, Zapparina O, Baginskaya NV, Hong SJ, Sripa B, Mordvinov VA. Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis and Opisthorchis felinus liver flukes affect mammalian host microbiome in a species-specific manner. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(2):e0011111. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011111>.
11. Kovner AV, Kapushchak YK, Zapparina O, Mordvinov VA, Pakharukova MY. Hepatic vascular changes associated with Opisthorchis felinus infection in Syrian hamsters and humans. *Acta Trop*. 2024;250:107100. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.107100>.
12. Hata T, Hiromichi I. Biliary Parasitic Diseases Associated with Hepatobiliary Carcinoma. *Visc Med*. 2023;39(3-4):71–75. <https://doi.org/10.1159/000531599>.
13. Sivanand A, Talati D, Kalariya Y, Patel P, Gandhi SK. Associations of Liver Fluke Infection and Cholangiocarcinoma: A Scoping Review. *Cureus*. 2023;15(10):e46400. <https://doi.org/10.7759/cureus.46400>.
14. Qian M-B, Keiser J, Utzinger J, Zhou X-N. Clonorchiasis and opisthorchiasis: epidemiology, transmission, clinical features, morbidity, diagnosis, treatment, and control. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(1):e0000923. <https://doi.org/10.1128/cmr.00009-23>.
15. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):503–516. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0168-x>.
16. Zhang H, He F, Li P, Hardwidge PR, Li N, Peng Y. The Role of Innate Immunity in Pulmonary Infections. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6646071. <https://doi.org/10.1155/2021/6646071>.
17. Orsini EM, Perelas A, Southern BD, Grove LM, Olman MA, Scheraga RG. Stretching the Function of Innate Immune Cells. *Front Immunol*. 2021;12:767319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767319>.
18. Hu S, Liu X, Gao Y, Zhou R, Wei M, Dong J et al. Hepatitis B Virus Inhibits Neutrophil Extracellular Trap Release by Modulating Reactive Oxygen Species Production and Autophagy. *J Immunol*. 2019;202(3):805–815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800871>.
19. Lacy BE, Mearin F, Chang L, 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>.
20. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
21. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1223–1248. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018>.
22. Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(10):633–646. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x>.
23. Liu K, Wang FS, Xu R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(1):38–44. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00560-0>.
24. Moreau R, Périani A, Arroyo V. Review of Defective NADPH Oxidase Activity and Myeloperoxidase Release in Neutrophils From Patients With Cirrhosis. *Front Immunol*. 2019;10:1044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01044>.
25. Taylor NJ, Manakkat Vijay GK, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W et al. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):705–715. <https://doi.org/10.1111/apt.12886>.
26. Boussif A, Rolas L, Weiss E, Bouriche H, Moreau R, Périani A. Impaired intracellular signaling, myeloperoxidase release and bactericidal activity of neutrophils from patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;64(5):1041–1048. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.12.005>.
27. Agraz-Cibrian JM, Segura-Ortega JE, Delgado-Rizo V, Fafutis-Morris M. Alterations in neutrophil extracellular traps is associated with the degree of decompensation of liver cirrhosis. *J Infect Dev Ctries*. 2016;10(5):512–517. <https://doi.org/10.3855/jidc.7165>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

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

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

Сбор и обработка материала – Н.Е. Веселова, Е.Г. Горчилова, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Обзор литературы – А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, Н.Е. Веселова, Е.Г. Горчилова

Анализ материала – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Статистическая обработка – А.В. Васютин, А.Г. Борисов

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

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Tsukanov

Study concept and design – Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin

Text development – Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov

Collection and processing of material – Natalia E. Veselova, Ekaterina G. Gorchilova, Julia L. Tonkikh, Alexander G. Borisov

Literature review – Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh, Natalia E. Veselova, Ekaterina G. Gorchilova

Material analysis – Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko

Statistical processing – Alexander V. Vasyutin, Alexander G. Borisov

Editing – Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Andrey A. Savchenko

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

Информация об авторах:

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

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

Веселова Наталья Евгеньевна, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; nataliaveselova4621@gmail.com

Горчилова Екатерина Германовна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска; 660058, Россия, Красноярск, ул. Ломоносова, д. 47; yourself.15@mail.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

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

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

Information about the authors:

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Natalia E. Veselova, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; nataliaveselova4621@gmail.com

Ekaterina G. Gorchilova, Gastroenterologist of the Gastroenterological Department, Clinical Hospital RZD-Medicine of Krasnoyarsk City; 47, Lomonosov St., Krasnoyarsk, 660058, Russia; yourself.15@mail.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Andrey A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и лекарственные поражения: патогенетические аспекты, лечение и профилактика

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

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

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, или ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени, является широко распространенным хроническим заболеванием, характеризующимся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которой лежит дисфункция обмена веществ. При возникновении данного заболевания важное значение имеют кардиометаболические факторы: дислипидемия, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, которые нарастают по мере прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени и чаще всего способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является мультисистемным заболеванием, ассоциированным с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек, онкологией и т. д. Данным заболеванием чаще всего страдают коморбидные пациенты, которые принимают немалое количество лекарственных препаратов. За последние десятилетия было выявлено много препаратов, которые потенциально могут вызывать стеатогепатит у предрасположенных к нему людей. Спектр лекарственных средств, обладающих гепатотоксичностью, достаточно большой: известно более 300 препаратов, способных вызывать лекарственное поражение печени. Вместе с тем истинная распространенность лекарственного поражения печени остается неизвестной, поскольку не всегда представляется возможным определить истинную причину поражения печени или конкретный лекарственный препарат. В связи с этим актуальным остается вопрос о тактике ведения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и ее лекарственным поражением, особенно когда речь идет о необходимости приема препаратов, являющихся жизненно необходимыми для пациента. В статье представлен обзор литературы по этиопатогенетическим, клиническим и диагностическим аспектам метаболически ассоциированной жировой болезни печени и в сочетании с лекарственным поражением печени, особенностям ведения коморбидных пациентов. Рассматриваются терапевтические подходы с акцентом на комплексное ведение (немедикаментозное и фармакотерапия). Эффективным в терапии таких пациентов может быть назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, лекарственные поражения печени, лечебная тактика, профилактика, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Пахомова ИГ. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и лекарственные поражения: патогенетические аспекты, лечение и профилактика. *Медицинский совет.* 2024;18(15):70–78. <https://doi.org/10.21518/ms2024-343>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and drug-induced injuries: Pathogenetic aspects, treatment and prevention

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

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

Abstract

Metabolic-associated fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is a common chronic disease characterized by increased fat accumulation in the liver and underlying metabolic dysfunction. In the occurrence of this disease, cardiometabolic factors are important: dyslipidemia, impaired carbohydrate metabolism, insulin resistance, which increase as metabolic dysfunction-associated steatotic liver progresses and most often contribute to the development of cardiovascular pathology. Currently, metabolic dysfunction-associated steatotic liver is a multisystem disease associated with obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, oncology, etc. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver most often affects comorbid patients who take a considerable number of medications. Over the past decades, many drugs have been identified that have the potential to cause steatohepatitis in susceptible individuals. The range of drugs that have hepatotoxicity is quite large. More than 300 drugs are known to cause drug-induced liver injury. However, the true prevalence of drug-induced liver injury remains unknown, since it is not always possible to determine the true cause of liver damage or

a specific drug. In this regard, the issue of management tactics for patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver and drug-induced liver injury remains relevant, especially when it comes to the need to take medications that are vital for the patient. The article provides a review of the literature on the etiopathogenetic, clinical and diagnostic aspects of both metabolic dysfunction-associated steatotic liver and in combination with drug-induced liver injury, features of the management of comorbid patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver and drug-induced liver injury. Therapeutic approaches are reviewed with an emphasis on comprehensive management (non-pharmacological and pharmacotherapy). Prescribing essential phospholipids may be effective in the treatment of such patients.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, drug-induced liver damage, therapeutic tactics, prevention, essential phospholipids

For citation: Pakhomova IG. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and drug-induced injuries: Pathogenetic aspects, treatment and prevention. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(15):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-343>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), или ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD), является самой частой причиной поражения печени во всем мире, которая может прогрессировать через неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) до выраженного фиброза печени, цирроза или рака [1, 2]. МАЗБП, как известно, – это хроническое заболевание печени, характеризующееся накоплением жира более чем в 5% гепатоцитов (стеатоз) при отсутствии другой определяемой причины стеатоза печени: злоупотребление алкоголем, прием некоторых лекарственных средств, голодание и др.

Скорость прогрессирования заболевания – индивидуальный процесс, который длительное время протекает без клинических проявлений либо имеет неспецифическую симптоматику в виде гепатогенной слабости, утомляемости и т. д. Достаточно часто МАЗБП выявляется при плановом обследовании пациента, когда отмечаются отклонения в биохимическом анализе крови или по данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени. Учитывая тот факт, что МАЗБП – это мультисистемное заболевание, данной проблемой страдают чаще всего коморбидные пациенты, которые принимают немалое количество лекарственных препаратов [3]. Более того, за последние десятилетия было выявлено много препаратов, которые потенциально могут вызывать стеатогепатит у предрасположенных к нему людей. Среди патогенетических механизмов гепатотоксичности важную роль могут играть митохондриальная дисфункция, нарушенная выработка аденозинтрифосфата (АТФ) и катаболизм жирных кислот (ЖК). В данном аспекте проблемы актуальным остается вопрос о тактике ведения пациентов с МАЗБП и лекарственным поражением печени (ЛПП), особенно когда речь идет о необходимости приема препаратов, являющихся жизненно необходимыми для пациента.

В обзорной статье рассматриваются вопросы этиопатогенетических аспектов течения МАЗБП и ЛПП, диагностические подходы и вопросы тактики ведения пациентов в случае необходимости и важности применения лекарственных препаратов у пациентов с МАЗБП, обладающих гепатотоксическим потенциалом.

ОСНОВНЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Наиболее частыми причинами развития МАЗБП и прогностическими факторами более выраженного гистологического поражения печени являются ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и гиперлипидемия. МАЗБП охватывает патологический спектр от стеатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Выделяют несколько типов МАЗБП: простой стеатоз и НАСГ [4]. Согласно современным представлениям, простой стеатоз и стеатогепатит представляют собой два различных патологических состояния (фенотипа) с различным прогнозом¹ [5].

Известно, что МАЗБП – это мультифакторное заболевание, которое в значительной мере ассоциировано с метаболическим синдромом. Имеет место четкая ассоциация МАЗБП с ожирением, СД2, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической болезнью почек, онкологией и т. д. Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. В то же время сопутствующие заболевания печени у таких пациентов имеют потенциально серьезное влияние на терапию ожирения, гипергликемии, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии. Значимость влияния МАЗБП на развитие или ухудшение течения ССЗ показано и в крупном когортном исследовании пациентов, наблюдаемых после коронарографии, где подчеркнута ведущая роль стеатоза в развитии смертельных сосудистых рисков [6, 7]. В выводах авторы указали, что стеатоз увеличивал риск сердечно-сосудистых осложнений на 70% в сравнении с пациентами с неизменной печенью, а также оставался независимо связанным со смертельными рисками даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов.

Наиболее значимым механизмом накопления жиров в печени является избыточное поступление ЖК из висцеральной жировой ткани, что подтверждается фактом регистрации стеатоза при биопсии печени у лиц

¹ МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости. DB92 неалкогольная жировая болезнь печени. Режим доступа: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#1912806631>.

с висцеральным ожирением [8]. Помимо адипоцитов, доставляющих свободные ЖК в печень (примерно 60% – имеет место повышенное высвобождение свободных ЖК), основными источниками также являются липогенез *de novo* (около 26%, т. е. конверсия углеводов в жиры в печени) и избыточное потребление жиров в пищу (около 14%) [9]. Важно отметить, что у многих пациентов не выявлено строгой корреляции между выраженностью морфологических изменений печени и активностью aminотрансфераз [10].

В настоящее время в патогенезе МАЖБП рассматриваются различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация innate иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [3, 11].

ЛПП – это повреждение печени, вызванное всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологически активные добавки к пище, и развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [12].

Известно более 300 препаратов, обладающих гепатотоксичностью. Истинная распространенность ЛПП остается неизвестной, тем не менее, согласно некоторым источникам, частота составляет 1 случай на 10 000–100 000 населения [13, 14]. В реальной клинической практике диагноз ЛПП формулируется не всегда, чаще – только в случае тяжелых побочных лекарственных реакций, что может быть обусловлено нежеланием самого пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, средств для повышения потенции, биологически активных добавок и др.), нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания и нередко просто неверной трактовкой разнообразной симптоматики и смешанного поражения печени [15, 16].

К факторам, повышающим риск ЛПП, можно отнести:

- фармакологические особенности самого препарата;
- длительность его приема и дозу;
- возраст;
- пол;
- генетическую предрасположенность;
- реакции гиперчувствительности;
- сопутствующие нарушения обмена веществ;
- существующие заболевания печени;
- параллельный прием нескольких лекарственных средств;
- прием алкоголя.

Патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых разных изменений ферментов семейства цитохромов P450 (CYP) и нередко связан с генетической детерминантой дефектов в их работе. Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкурономидом, приводящих к блокаде образования нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных

этапов биотрансформации лекарственного препарата возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом, что приводит к развитию лекарственно-индуцированных липидозов и стеатозов. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма ЖК и инициированию различных вариантов стеатоза [17, 18].

ЛПП могут проявляться:

- 1) дозозависимым поражением (истинно токсические);
- 2) метаболической (токсикоиммунологической) идиосинক্রазией;
- 3) иммуноаллергическими реакциями.

В клинической практике достаточно часто применяют антибиотики, нестероидные противовоспалительные (НПВП), противосудорожные препараты, на долю которых может приходиться до 60% всех ЛПП [15]. В группе антибиотиков наибольшим гепатотоксическим потенциалом обладает амоксициллина клавуланат; среди НПВП и анальгетиков лидируют парацетамол, диклофенак и, по некоторым данным, нимесулид [19–21]. Поражения печени, возникающие на фоне приема НПВП, обусловлены метаболической идиосинক্রазией, связанной с индивидуальной чувствительностью конкретного организма, которую невозможно прогнозировать.

Вместе с тем назначаемые в немалом количестве лекарственные препараты сами способны вызвать как микро-, так и макровезикулярный стеатоз печени, фосфолипидоз, а также стеатогепатит [22]. Лекарственные препараты, связанные с макровезикулярным стеатозом, включают вальпроевую кислоту, тетрациклин, аспирин, ибупрофен, зидовудин и витамин А. Макровезикулярный стеатоз можно наблюдать в сочетании с нитрофурантоином, метотрексатом, глюкокортикоидами, эстрогенами, парацетамолом, НПВП (ибупрофен, индометацин и сулиндак), антигипертензивными препаратами (метопролол) и тамоксифеном [23]. К препаратам, вызывающим фосфолипидоз (появление внутриклеточного накопления фосфолипидов и пластинчатых телец) относятся антибиотики (гентамицин), антидепрессанты, антипсихотики, противомаларийные и антиаритмические препараты (амиодарон) [24].

Макровезикулярный стеатоз (макростеатоз), известный как жировая печень, в условиях МАЖБП связан с кардиометаболическими факторами риска, такими как ожирение и СД [25]. Лекарственно-индуцированный макростеатоз возникает в условиях тяжелого нарушения митохондриального окисления ЖК [26]. Патогенез развития лекарственно-индуцированного фосфолипидоза до конца неясен. Выдвинуты две гипотезы для объяснения основных его механизмов [27]. Первая предполагает, что катионные амфифильные препараты напрямую связываются с фосфолипидами, что приводит к образованию неперевариваемых комплексов лекарственного средства с липидами, которые накапливаются и хранятся в форме лизосомальных пластинчатых телец. Вторая гипотеза основана на наблюдении, что образование пластинчатых телец связано с ингибированием активности фосфолипазы либо

из-за прямого ингибирования, либо из-за взаимодействия катионных амфифильных препаратов в фосфолипидном бислое лизосомы.

Истинный лекарственный стеатогепатит встречается редко и однозначно связан только с тремя препаратами – амиодароном, пергексилином и 4,4'-диэтиламино-этоксигексэстролом, механизм гепатотоксичности которых включает образование митохондриального АТФ и окисление ЖК. Такие препараты, как тамоксифен и метотрексат, способны усугубить течение уже имеющейся МАЖБП или НАСГ на фоне существующих кардиометаболических факторов риска, особенно ожирения. Другие препараты, такие как стероиды и противосудорожные средства, могут приводить к стеатогепатиту путем косвенной индукции метаболических факторов риска НАСГ, таких как нечувствительность к инсулину и гипертриглицеридемия.

Отдельно хотелось бы отметить применение статинов, которые являются ингибиторами гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА) и достаточно широко применяются в клинической практике [28]. Хотя статины в целом считаются безопасными и хорошо переносимыми, они связаны с некоторыми побочными эффектами, включая легкую дисфункцию печени, проявляющуюся повышением аминотрансфераз [29]. В редких случаях статины вызывают более серьезные повреждения печени, в том числе с аутоиммунными признаками [30]. Тяжелое повреждение печени при использовании статинов встречается редко и, как правило, обратимо без какого-либо вмешательства, кроме прекращения приема статинов [29, 30].

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Клиническая картина МАЖБП неспецифична. У большинства пациентов со стеатозом печени нет никаких симптомов, а диагноз устанавливается случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости либо при биохимическом анализе крови, где выявляется небольшое повышение аминотрансфераз (чаще – аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и (или) γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) [4]. В случае высокой биохимической активности при НАСГ пациенты могут испытывать слабость, утомляемость и (или) неприятные ощущения в области правого подреберья.

Для диагностики стеатоза печени можно использовать неинвазивные тесты, среди которых чаще применяются FLI (Fatty Liver Index – индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании объема талии, индекса массы тела, уровня триглицеридов, ГГТП) и SteatoTest, который используется как количественный биомаркер стеатоза [31].

УЗИ является наиболее широко используемым и приемлемым инструментом первой линии для выявления стеатоза в клинической практике. Вместе с тем при использовании данного метода диагностики могут быть неточности, связанные с опытом врача-диагноста, ожирением [32]. Метод количественной магнитно-резонансной томографии позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction)

в печени. Эталонным, золотым стандартом для диагностики стеатогепатита у больных МАЖБП остается биопсия печени. Среди инструментальных методов для диагностики фиброза печени применяются транзитная эластография, эластография сдвиговой волны [33]. Однако важно помнить, что результат эластографии печени подвержен влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение индекса массы тела, расстояние от кожи до капсулы, степень выраженности стеатоза [34].

Практический интерес представляет разработанная отечественными экспертами при участии реальных амбулаторных пациентов неинвазивная шкала стеатоза St-индекс, которая может помочь врачам диагностировать МАЖБП у пациентов высокого риска при отсутствии данных УЗИ [35]. В данной шкале для расчета St-индекса учитывается возраст в годах, наличие или отсутствие СД, а также отношение окружности талии к росту.

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. По изменению показателей уровня ферментов при повышении уровня аминотрансфераз в качестве преобладающего симптома можно говорить о гепатоцеллюлярном повреждении печени. В случае повышения уровня щелочной фосфатазы с гипербилирубинемией или без нее необходимо исключить холестатическое повреждение печени. ЛПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени: острый гепатит, стеатогепатит, острую печеночную недостаточность, сосудистые реакции, холестатическое поражение и др. Лекарственные гепатиты, сопровождающиеся желтухой, могут протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту.

Установление диагноза ЛПП включает тщательную оценку временного профиля приема препарата и начала заболевания печени, причем второе развивается после и как следствие первого [36]. Фактором, способствующим переходу гепатита в хроническое состояние, является длительный прием лекарственных препаратов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ

В клинической практике нередко отмечается сочетанное течение МАЖБП и ЛПП, что особенно актуально для пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. Среди часто назначаемых данной категории пациентов лекарственных препаратов применяются статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), которые являются основой для эффективной первичной и вторичной профилактики атеросклероза у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска осложнений [37]. Статины – это препараты с высоким классом доказательности, которые достаточно прочно вошли в российские и международные рекомендации [38, 39].

Однако наряду с бесспорными позитивными эффектами статинов в отношении снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний предметом внимания практических

врачей являются их побочные реакции. Статины могут проявлять дозозависимые симптоматические побочные эффекты примерно в 10% случаев (головная боль, тошнота, сыпь и снижение либидо). Дозозависимые побочные эффекты включают миопатию, рабдомиолиз и повышение аминотрансфераз с частотой 0,1; 0,002 и 0,2–2,4% соответственно [40, 41]. Именно отклонение показателей аминотрансфераз как побочный печеночный эффект – одна из наиболее обсуждаемых проблем в рамках безопасности статинов. Вместе с тем отклонение печеночных ферментов до 2–3 норм от исходного нормального значения обычно отмечается в первые 3 мес. от начала терапии статинами, при этом показатели АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) возвращаются к исходному уровню примерно у 70% пациентов с продолжающейся терапией статинами, значительно реже возвращаются к исходному уровню при прекращении приема препаратов [42]. Только примерно 3% пациентов с повышением аминотрансфераз испытывали стойкое повышение – более чем в 3 раза выше верхней границы нормы. Предполагается, что этиология бессимптомных и транзиторных отклонений в аминотрансферазах у пациентов может быть результатом неспецифических изменений в липидных мембранах гепатоцитов, приводящих к повышению их проницаемости и утечке печеночных ферментов [43]. Данные изменения нередко называют печеночной адаптацией, поскольку не обнаружено существенных гистопатологических изменений, связанных с незначительным повышением аминотрансфераз у пациентов, начавших принимать статины. Фактическая частота повреждения печени статинами считается намного ниже общих отклонений аминотрансфераз и составляет около 1%.

Вызванное статинами повреждение печени проявляется либо в гепатоцеллюлярной, либо в холестатической форме повреждения, хотя первая является преобладающей [44, 45]. Гепатоцеллюлярное повреждение, связанное со статинами, часто происходит через 5–90 дней после начала терапии.

Важным представляется изучение и понимание применения статинов при МАЖБП, оценки их безопасности, особенно у коморбидных пациентов в сочетании с кардиологическими и гипогликемическими препаратами. Практические наблюдения свидетельствуют, что среди пациентов, принимающих статины, у 1–3% развивается дозозависимое увеличение активности аминотрансфераз и этот показатель увеличивается у пациентов с алкогольными и метаболическими заболеваниями печени [46]. Среди пациентов с МАЖБП превышение активности аминотрансфераз выше верхней границы нормы более чем в 3 раза наблюдается гораздо чаще.

Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита и идиосинкразической печеночной недостаточности при применении статинов [30]. Точный механизм аутоиммунного гепатита, вызванного статинами, не ясен. Некоторые исследования предполагают, что статины могут повышать регуляцию Toll-подобных рецепторов на активированных дендритных клетках, усиливать секрецию провоспалительных цитокинов и быть связаны с развитием аутоиммунного гепатита [30].

Важно отметить и тот факт, что клетки печени, являясь основной мишенью для фармакологического действия статинов, одновременно участвуют и в их биотрансформации и выведении. Элиминация практически всех статинов (за исключением правастатина) происходит путем оксидации ферментами цитохрома P450 через образование активных метаболитов. При этом основным изоферментом, через который метаболизируется предположительно 60% всех лекарственных препаратов, является CYP3A4 [47, 48]. Следовательно, транзиторные или клинически значимые побочные реакции чаще могут отмечаться при совместном применении с другими препаратами, метаболизирующимися данной изоформой цитохрома P450 в печени. Незначительный риск гепатотоксичности возникает при совместном применении потенциальных ингибиторов CYP3A4 (верапамила, дилтиазема) и CYP3A4-зависимых статинов [49].

Вопросы влияния статинов на функционально измененный гепатоцит при жировой инфильтрации печени до конца не изучены. Предполагается вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR). В эксперименте в культуре клеток доказано, что многие статины стимулировали активацию PPAR в макрофагах и моноцитах, что потенциально может играть роль в индуцировании реакций перекисного окисления липидов [50].

Вместе с тем имеются данные клинических исследований, свидетельствующих о возможности уменьшения выраженности стеатоза на фоне лечения статинами у больных стеатогепатитом [51]. Когортное исследование, в котором приняли участие более 1,7 млн чел., показало, что регулярное использование статинов было связано со снижением коэффициента риска возникновения новых заболеваний печени на 15%, снижением коэффициента риска смертности, связанного с печенью, на 28% по сравнению с отсутствием статинов [52]. Было продемонстрировано снижение отношения риска до 74% для гепатоцеллюлярной карциномы у регулярно принимающих статины по сравнению с теми, кто не принимал их. Возможными механизмами благоприятного действия статинов при стеатогепатите могут быть: снижение уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6), C-реактивного белка, уменьшение количества свободных ЖК, доставляемых из адипоцитов в печень, влияние на инсулин через адипонектин.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Стратегия лечения МАЖБП в первую очередь направлена на улучшение метаболических факторов, которые способствуют патогенезу заболевания, включая модификацию образа жизни, снижение массы тела при ее избытке или ожирении, физические упражнения, диетическую коррекцию (снижение калорийности, средиземноморский

вариант питания), контроль липидов и гликемии [53]. Важно подчеркнуть, что данный подход является ключевым направлением в лечении МАЖБП и позволяет не только уменьшить содержание жира в печени, но и значительно снизить риски кардиометаболических осложнений. Вместе с тем не все пациенты готовы или могут изменить образ жизни и диетические предпочтения. Так, несмотря на доказанный положительный эффект похудения в уменьшении жирового накопления в печени, около 40% пациентов не придерживаются мероприятий, направленных на снижение массы тела [54]. Согласно анализу базы данных Newcastle Liver, готовность заниматься физической активностью у пациентов с МАЖБП значительно ниже, чем у пациентов с первичным билиарным холангитом [55]. Данные открытого исследования, проведенного F. Baratta et al., в котором принимали участие 584 пациента, показали, что только 15% участников были высоко привержены средиземноморской диете [56].

Неясно, будут ли стратегии изменения образа жизни, такие как физические упражнения и потеря массы тела, играть какую-либо полезную роль в лечении лекарственного стеатогепатита, учитывая, что кардиометаболические факторы риска и резистентность к инсулину не являются ключевыми игроками в его патогенезе. В частности, для лекарственной ЖБП идентификация и удаление виновного препарата являются ключевыми и, соответственно, основой лечения. Поэтому оптимальным подходом к комплексной терапии МАЖБП или стеатогепатита является добавление фармакотерапии, направленной на улучшение функции печени, регенерацию клеток печени и (или) усиление детоксикации печени и др. При этом важно понимать, что в настоящее время, учитывая прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза МАЖБП, на этапе стеатоза возможно обратное развитие процесса. Поэтому проведение профилактики прогрессирования заболевания печени и снижение кардиометаболических факторов риска при комплексном подходе к терапии ЖБП имеют важное значение. Лекарственная терапия необходима, когда немедикаментозные подходы не позволяют решить проблему. Существенным аспектом в лечении МАЖБП служит коморбидность, когда применяется немалое количество лекарственных препаратов, обладающих и гепатотоксическим потенциалом действия. Следовательно, оптимальный гепатотропный препарат должен оказывать одновременное воздействие на цели лечения МАЖБП и минимизировать риски побочных гепатотоксических реакций лекарственных препаратов, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

Если рассматривать вопрос лечения ЛПП, то наиболее радикальным подходом является отмена вызывающего заболевание препарата (препаратов) и избегание повторного воздействия [57]. После отмены препарата большинство поражений печени может восстановиться спонтанно, при этом процесс восстановления составляет от нескольких дней до нескольких недель. При этом сам факт самостоятельного восстановления печени после отмены восприимчивых препаратов или лекарств является важным

критерием в оценке причинно-следственной связи. Однако в клинической практике часто используются несколько «подозрительных» препаратов вместе, и трудно определить, какие конкретно препараты или лекарственные взаимодействия вызывают повреждение печени, особенно у коморбидных пациентов, которые уже имеют заболевание печени, в частности МАЖБП. Кроме того, в клинической практике могут встречаться ситуации, когда небольшие повышения показателей печени, вызванные лекарственными средствами, могут быть временными по своей природе и вернуться к исходному уровню даже при продолжении терапии.

Чтобы избежать риска обострения или рецидива основных заболеваний на фоне приема потенциально гепатотоксического препарата, его отмена или неиспользование являются разумными. Но если препарат жизненно необходим для применения, при развитии следующих признаков он должен быть отменен:

- 1) АЛТ или АСТ сыворотки более 8 норм от верхней границы показателя;
- 2) АЛТ или АСТ более 5 от верхней границы нормы, отклонения длительностью 2 нед.;
- 3) АЛТ или АСТ более 3 от верхней границы нормы, билирубин более 2 верхних границ нормы или международное нормализованное отношение более 1,5;
- 4) АЛТ или АСТ более 3 верхних границ нормы, что также сопровождается постепенно прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и (или) повышенным уровнем эозинофилов (более 5%) [14, 15].

Данные клинические диагностические критерии могут служить ориентиром для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Назначение пациентам с хронической болезнью печени лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, должно основываться на оценке риска и пользы рассматриваемого вида лечения в каждом конкретном случае.

Стратегии фармакотерапии в лечении пациентов с патологией печени в основном направлены на защиту и восстановление гепатоцитов, стабилизацию их мембран, минимизацию влияния перекисного окисления липидов и свободных радикалов, антиоксидантную защиту, улучшение детоксицирующей функции печени, иммунную регуляцию и т. д.

На российском фармацевтическом рынке гепатотропные препараты есть как монокомпонентные, так и комбинированные. Среди монокомпонентных гепатотропных заслуженную клиническую репутацию имеет препарат эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) Эссенциале® форте Н. Препарат Эссенциале® форте Н, являющийся препаратом полиненасыщенных ЖК, имеет огромную доказательную базу для лечения хронических заболеваний печени различной этиологии [58]. Так, в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях (n = 410) был продемонстрирован положительный эффект Эссенциале® форте Н по снижению степени стеатоза по данным УЗИ органов брюшной полости, компьютерной томографии и биопсии печени по сравнению с контрольной

группой [59]. Полиненасыщенные ЖК рекомендуются для терапии гипертриглицеридемии у больных МАЖБП согласно рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2018 [60].

Наглядными по эффективности и безопасности являются данные наблюдательного многоцентрового исследования MANPOWER, в котором оценивались результаты терапии МАЖБП ЭФЛ в течение 24 нед. в условиях реальной клинической практики у 2843 пациентов с кардиометаболической коморбидностью [61, 62]. Самым распространенным коморбидным состоянием среди пациентов с МАЖБП было ожирение или избыточная масса тела (у 2298 пациентов, 80,8%). У пациентов со всеми четырьмя сопутствующими заболеваниями наиболее часто назначаемыми сопутствующими препаратами были бигуаниды (44,7%), за которыми следовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (33,7%) и статины (30,1%). Статины были практически единственным классом назначаемых гиполипидемических средств. Пациенты также получали терапию ЭФЛ (Эссенциале® форте Н 300 мг), назначенную врачом дополнительно к стандартному в повседневной клинической практике лечению. Через 3 мес. терапии было отмечено улучшение картины УЗИ у 69%, а через 6 мес. – значимое улучшение УЗ-картины печени у 81,4% пациентов. На фоне терапией Эссенциале® форте Н отмечалась высокая удовлетворенность лечением и благоприятный профиль безопасности. На 24-й неделе исследования было отмечено снижение использования сопутствующих лекарств во всех четырех подгруппах сопутствующих заболеваний (гипертония, избыточная масса тела / ожирение, СД2 и высокий уровень холестерина).

ЭФЛ обладают мембраностабилизирующим действием, восполняя дефицит разрушенных фосфолипидов мембран гепатоцитов. Они являются субстратом для реакций перекисного окисления липидов, реализуя антиоксидантный эффект. Антифибротическое действие Эссенциале реализуется через стимуляцию распада коллагена (фактора развития фиброза) за счет увеличения активности коллагеназы [63].

Применение ЭФЛ в лечении МАЖБП указано во многих национальных регламентирующих документах. Так, например, в рекомендациях по неалкогольной ЖБП у взрослых ЭФЛ рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания. Данная рекомендация имеет высокий уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств [64].


В инструкции по применению Эссенциале® форте Н в показаниях, помимо жировой дистрофии печени различной этиологии, фигурируют и токсические поражения печени. Использование ЭФЛ при ЛПП эффективно при

холестатическом характере поражения печени, в то же время для гепатоцеллюлярного типа статистически значимых отличий не наблюдалось [65].

Принципиальным является вопрос применения статинов у пациентов с МАЖБП на стадии стеатогепатита. Как известно, допустимым отклонением печеночных ферментов при приеме статинов считается повышение АЛТ, АСТ до 2–3 норм от верхней границы. Однако если пациент имеет высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, отмена статинов представляется непростой задачей, поскольку данные препараты жизненно важны для пациента. В связи с этим оптимальным подходом к тактике ведения таких пациентов может быть назначение гепатотропных препаратов (например, Эссенциале® форте Н) для минимизации гепатотоксического потенциала статинов. Так, имеются данные, что ЭФЛ уменьшали активность АЛТ, наблюдаемую при длительной терапии ловастатином [66].

Рекомендуемый режим применения – внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг/сут, разделенной на три приема. Длительность приема составляет 3–6 мес. Возможно изначальное назначение препарата внутрь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МАЖБП, являясь самым часто встречаемым заболеванием печени, диагностируется у большинства коморбидных пациентов. Данный факт объясняется в том числе ассоциацией МАЖБП со многими заболеваниями. Особенно важно подчеркнуть, что МАЖБП – это важный фактор риска развития ССЗ, что требует более осмысленного подхода к назначению лекарственных препаратов, особенно с гепатотоксическим потенциалом, который быстрее проявится при уже имеющемся заболевании печени. Немедикаментозные подходы к терапии являются ключевым этапом лечения. Однако зачастую пациент нуждается в комплексной терапии МАЖБП и назначении гепатотропных препаратов, особенно у коморбидных пациентов, получающих не один лекарственный препарат. Для профилактики и лечения ЖБП, в том числе смешанного генеза, может быть рекомендован препарат ЭФЛ, обладающий мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антифибротическим действием. Продолжительность терапии определяется состоянием печени, коморбидным фоном пациента, а также применением лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом. 

Поступила / Received 01.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2024
Принята в печать / Accepted 21.08.2024

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. Райхельсон КЛ, Маевская МВ, Жаркова МС, Гречишников ВР, Оковитый СВ, Деева ТА и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал*

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.

Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, Grechishnikova VR, Okovityi SV, Deeva TA et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.

3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl.):S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
4. 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 YV, 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. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
5. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–654.E9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>.
6. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwittaya P et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–397.E10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>.
7. Meyersohn NM, Mayrhofer T, Corey KE, Bittner DO, Staziaki PV, Szilveszter B et al. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1480–1488.E14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>.
8. Ismaiel A, Jaouani A, Leucuta DC, Popa SL, Dumitrascu DL. The Visceral Adiposity Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicine*. 2021;9(12):1890. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9121890>.
9. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478–492. <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>.
10. Charatcharoenwittaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1925–1931. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2098-3>.
11. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8–19. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001263>.
12. Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221–241. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>.
13. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
14. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):115–122. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375953>.
15. Буверов АО. Лекарственные поражения печени. *ПМЖ*. 2012;(3):107–111. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_1/.
Bueverov AO. Drug-induced liver damage. *PMJ*. 2012;(3):107–111. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_1/.
16. Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Кондрашина ЭА, Марченко НВ, Барановский АЮ. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). СПб.: Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов; 2017. 116 с.
17. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(6):611–650. <https://doi.org/10.1021/tx0002583>.
18. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
19. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*. 2015;89(3):327–334. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1456-2>.
20. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*. 1995;22(3):820–827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657288/>.
21. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, González M. Letters to the Editor. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol*. 2000;32(1):174. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80208-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80208-1).
22. Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(2):435–451. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00027-8).
23. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–492. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>.
24. Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett*. 2006;580(23):5533–5540. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.061>.
25. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):195–203. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.21>.
26. Begriche K, Massart J, Robin MA, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol*. 2011;54(4):773–794. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.006>.
27. Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(4):567–583. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.4.567>.
28. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):543–552. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00271>.
29. Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am Fam Physician*. 2011;83(6):711–716. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0315/p711.html>.
30. Chi G, Feng XX, Ru YX, Xiong T, Gao Y, Wang H et al. TLR2/4 ligand-amplified liver inflammation promotes initiation of autoimmune hepatitis due to sustained IL-6/IL-12/IL-4/IL-25 expression. *Mol Immunol*. 2018;99:171–181. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.005>.
31. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzliff V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209–1222. <https://doi.org/10.1111/apt.12963>.
32. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int*. 2015;35(9):2139–2146. <https://doi.org/10.1111/liv.12840>.
33. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486–1501. <https://doi.org/10.1002/hep.29302>.
34. Papatheodoridis M, Hiriart JB, Lupson-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>.
35. Maev IV, Samsonov AA, Lazebnik LB, Golovanova EV, Pavlov CS, Vovk EI et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther*. 2020;37(11):4627–4640. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01493-w>.
36. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–492. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>.
37. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
38. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
39. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
40. Smiley III WH, Khan BV, Sperling LS. Management of the statin-intolerant patient. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11(4):263–271. <https://doi.org/10.1007/s11936-009-0027-3>.
41. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):543–552. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00271>.
42. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):597–613. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.010>.
43. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(1):23–28. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171699>.

44. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56(2):374–380. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.07.023>.
45. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an over-view. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(6):673–684. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.6.673>.
46. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf.* 2000;23(3):197–213. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023030-00003>.
47. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565–581. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>.
48. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(5):343–370. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241050-00003>.
49. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97(8 Suppl. 1):S77–S81. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.014>.
50. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a mole-hill, an iceberg, or neither? *Hepatology.* 2008;48(2):662–669. <https://doi.org/10.1002/hep.22402>.
51. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1643–1647. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02926.x>.
52. Vell MS, Loomba R, Krishnan A, Wangenstein KJ, Trebicka J, Creasy KT et al. Association of Statin Use With Risk of Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Mortality. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2320222. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.20222>.
53. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103(2):71–83. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>.
54. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, Rogers M, Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1547–1559. <https://doi.org/10.2147/PPA.S103649>.
55. Frith J, Day CP, Robinson L, Elliott C, Jones DE, Newton JL. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2010;52(1):112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.010>.
56. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Bucci T, Ceci F, Calabrese C et al. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1832–1839. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.371>.
57. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
58. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):643–659. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70576-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70576-x).
59. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буверов 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 ChS, Tikhonov IN, Shirokova EN, Bueverov 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>.
60. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
61. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostin KM. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000341. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000341>.
62. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova E, Starostin KM. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000307. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000307>.
63. Кучерявый ЮА, Морозов СВ. *Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения.* М.: Форте Принт; 2012. 36 с.
64. 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>.
65. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ, Алексеенко СА, Арямкина ОЛ, Бакулин ИГ и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;2(2):29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
- Lazebnik LB, Golovanova EV, Khlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OL, Bakulin IG et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;2(2):29–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
66. Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ, Schumacher R, Astashkina T, Ivanov V et al. Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic effect of Lovastatin. *Eur J Intern Med.* 1997;8:13–18. Available at: https://www.researchgate.net/publication/292301430_Polyunsaturated_phospholipids_increase_the_hypolipidemic_effect_of_Lovastatin.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Диагностические модели для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза

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

М.Ф. Осипенко², <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>, ngma@bk.ru

М.В. Паруликова^{1,2}, m_parulikova@mail.ru

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

Э.В. Кручинина², elinakruch@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. Жировая болезнь печени вносит наибольший вклад в бремя хронической патологии печени во всем мире. Имеющиеся в распоряжении подходы не позволяют в достаточной степени дифференцировать алкогольную и неалкогольную этиологию процесса.

Цель. Создать диагностические панели, включающие электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, для различения жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза.

Материалы и методы. Обследованы 38 мужчин ($47,5 \pm 2,9$ года) с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП); 31 мужчина с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) ($45,1 \pm 3,1$ года) по данным УЗИ органов брюшной полости, степень фиброза не превышала F1 (FibroScan® 502). Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов исследованы методом диэлектрфореза с использованием электрооптической системы детекции клеток. Для определения параметров эритроцитов – биомаркеров для различения АЖБП и НАЖБП использована система методов машинного обучения Random Forest.

Результаты. Установлены электрические, вязкоупругие показатели эритроцитов, являющиеся биомаркерами для различения АЖБП и НАЖБП: емкость клеточной мембраны ($p = 1,21E-11$), степень изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц ($p = 2,38E-08$), поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 9,38E-08$), скорость движения эритроцитов к электродам ($p = 4,32E-06$), величина дипольного момента ($p = 1,66E-05$), относительная поляризуемость ($p = 2,35E-05$), индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц ($p = 0,016$), положение равновесной частоты ($p = 2,13E-06$). Диагностическая модель, включающая пять параметров: положение равновесной частоты, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц, электропроводность клеток, емкость мембран, степень изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц, – обеспечила наиболее высокую диагностическую точность с AUC 0,975, чувствительностью 96,3%, специфичностью 91,8% при дифференцировании АЖБП и НАЖБП.

Выводы. Таким образом, систематическое воздействие алкоголя модифицирует структуру мембран эритроцитов, приводя к снижению поверхностного заряда, барьерной функции мембран, снижая резистентность клеток, их способность к деформации, что обуславливает ключевую роль выявленных электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов в дифференцировании АЖБП и НАЖБП.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, алкогольная этиология, неалкогольная этиология, дифференциальная диагностика, клетки красной крови, диэлектрфорез, диагностические панели

Благодарности. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетных тем «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004), «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных распространенными заболеваниями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта в Сибири», 2023–2025 гг., FWNR-2023-0003.

Для цитирования: Кручинина МВ, Осипенко МФ, Паруликова МВ, Белковец АВ, Кручинина ЭВ. Диагностические модели для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза. *Медицинский совет*. 2024;18(15):80–93. <https://doi.org/10.21518/ms2024-397>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic models for differentiating fatty liver disease of alcohol and non-alcoholic genesis

Margarita V. Kruchinina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>, kruchmargo@yandex.ru

Marina F. Osipenko², <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>, ngma@bk.ru

Marina V. Parulikova^{1,2}, m_parulikova@mail.ru

Anna V. Belkovets^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2610-1323>, a_belkovets@bk.ru

Elina V. Kruchinina², elinakruch@yandex.ru

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. Fatty liver disease is the largest contributor to the burden of chronic liver disease worldwide. Current approaches do not allow sufficient differentiation between alcoholic and non-alcoholic etiology of the process.

Aim. Create diagnostic panels including electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes to differentiate fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis.

Materials and methods. The study included 38 men (47.5 ± 2.9 years) with NAFLD; 31 men with alcoholic fatty liver disease (AFLD) (45.1 ± 3.1 years) according to ultrasound of the abdominal organs, the degree of fibrosis did not exceed F1 (FibroScan® 502). Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis using an electro-optical cell detection system. To determine the parameters of erythrocytes – biomarkers for distinguishing between AFLD and NAFLD, a system of machine learning methods – Random Forest was used.

Results. Electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, which are biomarkers for distinguishing between AFLD and NAFLD, were established: cell membrane capacity ($p = 1.21E-11$), the degree of change in the deformation amplitude at a frequency of 5×10^5 Hz ($p = 2.38E-08$), cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz ($p = 9.38E-08$), the speed of erythrocyte movement to the electrodes ($p = 4.32E-06$), the magnitude of the dipole moment ($p = 1.66E-05$), relative polarizability ($p = 2.35E-05$), the index of erythrocyte destruction at a frequency of 5×10^5 Hz ($p = 0.016$), the position of the crossover frequency ($p = 2.13E-06$). The diagnostic model, including five parameters – the position of the crossover frequency, cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz, cell electrical conductivity, membrane capacity, the degree of change in the deformation amplitude at a frequency of 5×10^5 Hz, provided the highest diagnostic accuracy with an AUC of 0.975, a sensitivity of 96.3%, and a specificity of 91.8% in differentiating between AFLD and NAFLD.

Conclusion. Thus, systematic exposure to alcohol modifies the structure of erythrocyte membranes, leading to a decrease in the surface charge, the barrier function of membranes, reducing the resistance of cells, their ability to deform, which determines the key role of the identified electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes in differentiating between AFLD and NAFLD.

Keywords: fatty liver disease, alcoholic etiology, non-alcoholic etiology, differential diagnostics, red blood cells, dielectrophoresis, diagnostic panels

Acknowledgment. The work was carried out under the State assignment within the framework of the budget topics “Study of molecular-genetic and molecular-biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004), “Improving methods of diagnosis, prevention and treatment of patients with common diseases of the hepatobiliary system and gastrointestinal tract in Siberia”, 2023–2025, FWNR-2023-0003.

For citation: Kruchinina MV, Osipenko MF, Parulikova MV, Belkovets AV, Kruchinina EV. Diagnostic models for differentiating fatty liver disease of alcohol and non-alcoholic genesis. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(15):80–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-397>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) вносят наибольший вклад в бремя хронической патологии печени во всем мире [1, 2]. За последние годы отмечен рост числа случаев обоих заболеваний в разных странах, что ассоциировано с увеличением уровня цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), превосходя показатели вирусных гепатитов как основных этиологий, приводящих к этим состояниям [3].

В настоящее время НАЖБП определяется наличием стеатоза, связанного с перечнем гистопатологических нарушений в печеночной ткани, включая воспалительные инфильтраты, фиброз различной степени и изменение архитектоники печеночной долики [1]. Вышеописанные особенности развиваются у пациентов, у которых исключены известные факторы, ассоциированные с накоплением жира, включая потребление алкоголя, диффузные заболевания печени вирусного генеза и наследственные патологии. НАЖБП обычно рассматривают в рамках метаболического синдрома (МС), включающего

ожирение, инсулинорезистентность (ИР), СД2 и дислипидемию [4]. По оценкам, у 7–30% пациентов с НАЖБП может развиваться воспалительный подтип, называемый неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), который характеризуется наличием баллонной дистрофии клеток и лобулярного воспаления [5], с большим потенциалом прогрессии до выраженного фиброза и цирроза печени [6]. Пациенты с НАЖБП, особенно с НАСГ, имеют повышенную смертность из-за заболеваний печени и сердечно-сосудистой патологии [7]. М. Ekstedt et al. показали, что пациенты с НАСГ имеют более высокий риск развития СД2, чем лица со стеатозом [8]. НАСГ ассоциирован с более высокой распространенностью (ОШ 2,53, 95% ДИ 1,58–4,05) и частотой (ОР 2,12, 95% ДИ 1,42–3,17) хронической болезни почек [9].

АБП поражает 2–2,5% населения в целом и имеет большую распространенность в странах с более высоким потреблением алкогольных напитков [10]. Среди пациентов с терминальной стадией патологии печени алкоголь является этиологическим фактором более чем в 50% случаев [11]. АБП вызвана выраженным хроническим потреблением алкоголя, которое подразумевает более 3 стандартных порций алкоголя в день у мужчин и более 2 порций в день у женщин или запойное потребление алкоголя (более 5 стандартных порций у мужчин и более 4 порций у женщин в течение двух часов) [12]. Клинические проявления варьируют от отсутствия симптомов до тяжелого острого алкогольного гепатита (ОАГ) с циррозом печени или без него [10]. В ряде исследований доказано, что именно алкогольный генез заболеваний печени ассоциирован с большей скоростью развития фиброза, как и с более выраженным потенциалом прогрессирования в аденокарциному по сравнению с неалкогольной этиологией [13].

В июне 2023 г. был предложен термин *Steatotic liver disease (SLD)* (стеатотическая, или стеатозная, болезнь печени), включающий состояния с разными этиологическими факторами развития стеатоза (кардиометаболические, алкоголь, вирусы гепатита и др.). В соответствии с различным генезом были выделены отдельные варианты SLD: стеатотическая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD*), заменившая термин НАЖБП, что предполагает наличие стеатоза печени в сочетании по меньшей мере с одним кардиометаболическим фактором риска при отсутствии другой заметной причины. Экспертами предложена новая категория для сочетания MASLD с алкогольной болезнью печени (*Alcoholic Liver Disease, ALD*) – *MetALD* (метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени) для выделения пациентов с потреблением алкоголя больше, чем допустимо для неалкогольного генеза: 140 г/нед для женщин и 210 г/нед и более для мужчин. Термин «алкогольная болезнь печени» подразумевает потребление алкоголя женщинами более 50 г/день и 350 г/нед в пересчете на чистый этанол, мужчинами – более 60 г/день и 420 г/нед [14]. Таким образом, даже в рамках «стеатотической болезни печени» выделяются варианты

заболевания с преобладающим этиологическим фактором – метаболической дисфункцией или алкоголем.

Несмотря на различия в этиологии, в течении и развитии АЖБП и НАЖБП отмечены сходные патогенетические механизмы. Свободные жирные кислоты и этанол оказывают множество эффектов на гепатоциты, определяя возникновение митохондриальной дисфункции, стресса эндоплазматического ретикулума и избыточную продукцию активных форм кислорода, что приводит к гепатоцеллюлярному повреждению, активации других путей гибели клеток и инфламмасом. Измененные гепатоциты высвобождают молекулы молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением (DAMP), внеклеточные везикулы, которые передают сигналы купферовским и звездчатым клеткам печени, определяя развитие воспаления и фиброгенез. И НАЖБП, и АЖБП связаны с дисбиозом кишечника и изменением проницаемости кишечной стенки, что приводит к попаданию бактериальных продуктов (патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs), липополисахаридов (ЛПС) и др.) в порталный кровоток. В печени ЛПС и PAMPs могут активировать различные Toll-подобные рецепторы, а также способствовать сборке инфламмасом, определяя усиление воспалительных реакций. Дисфункция жировой ткани, связанная с провоспалительным состоянием, с повышенными уровнями циркулирующих цитокинов (TNF- α , IL-6 и др.) при НАЖБП, провоспалительные цитокины, высвобождаемые макрофагами, при АЖБП могут также активировать рецепторы гибели клеток и индуцировать апоптоз. Наличие перекрывающихся патофизиологических механизмов создает сложности в диагностике данных патологий, т. к. в клинической практике актуально установление наиболее значимого пускового этиологического фактора, поскольку это определяет тактику ведения пациентов, акценты в терапии [15].

Известны специфические эффекты этанола и его метаболитов. Так, исследования *in vitro* продемонстрировали увеличение образования коллагена stellatными клетками печени под действием ацетальдегида, а также усиление транскрипции генов проколлагена и фибронектина [16]. При алкогольном поражении печени обсуждается ряд прямых и опосредованных эффектов воздействия алкоголя на печень. Среди них – снижение текучести и повышение проницаемости клеточных мембран с нарушением связывания и включения крупных лигандов, транспорта малых лигандов, нарушение функции мембранных ферментов, образование аномальных митохондрий, появление неоантигенов, аномальных фосфолипидов (фосфатидилэтанола). Показаны выраженные токсические влияния ацетальдегида на синтез белков в печени – торможение окислительного дезаминирования аминокислот, ингибирование синтеза альбумина, воздействие на систему печеночных микротрубочек, участвующих во внутриклеточном транспорте и секреции белков. Установлено взаимодействие ацетальдегида с цистеином и/или глутатионом, что вызывает накопление свободных радикалов и активацию перекисного окисления липидов. Стабильные соединения ацетальдегида с гистонами ДНК,

воздействие свободных радикалов на ДНК ассоциированы с апоптозом клеток. Исследованы механизмы влияния этанола на метаболизм ксенобиотиков, нарушения иммунных реакций с образованием антител к неоантигенам, продукцией цитотоксических лимфоцитов. Установлены факторы фиброгенеза, стимуляция канцерогенеза, обусловленные воздействием этанола и его метаболитов [16]. Подобные изменения ассоциированы именно с алкоголем, что определяет ряд отличных от неалкогольной жировой печени факторов патогенеза.

Имеющиеся в распоряжении методы и подходы не позволяют в достаточной степени дифференцировать алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени [16, 17].

Поэтому разработка методов, выявление биомаркеров, позволяющих различить алкогольный и неалкогольный генез жировой болезни печени, продолжает оставаться актуальной. В проведенных ранее исследованиях нами были показаны различия в электрических, вязкоупругих показателях эритроцитов [18, 19], уровнях жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови у пациентов с АЖБП и НАЖБП [20, 21]. Это оказалось первым этапом работы по созданию диагностических моделей с использованием данных параметров.

На данном этапе исследования **целью** оказалось создание диагностических панелей, состоящих из электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением оказались мужчины с жировой болезнью печени по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: 38 человек (средний возраст $47,5 \pm 2,9$ года) с НАЖБП, 31 – с АЖБП (средний возраст $45,1 \pm 3,1$ года). Для лиц с алкогольной жировой болезнью печени установлено соответствие патологии кодам K70.0 «Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз]» и K70.1 «Алкогольный гепатит по МКБ-10»; для мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени – коду K76.0 «Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках» [22].

Отсутствие серологических маркеров (метод иммуноферментного анализа) и/или ДНК- и РНК-вирусов (метод полимеразной цепной реакции) позволило исключить вирусный генез заболеваний печени.

Критерии клинических рекомендаций были основанием для верификации неалкогольной жировой болезни печени [23] с подтверждением диагноза НАЖБП индексом NAFLD liver fat score [24]. Пациенты с НАЖБП редко (1–4 раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя (в среднем $15,8 \pm 3,9$ г/сут в пересчете на чистый этанол) или не потребляли спиртные напитки вообще. Алкогольный генез патологии печени в данной группе был исключен на основании результатов опросников AUDIT, CAGE, биохимических параметров. У пациентов с НАЖБП обнаружены проявления метаболического синдрома, соответствующие следующим критериям: основной

критерий – абдоминальный тип ожирения, окружность талии более 94 см; дополнительные критерии – артериальное давление $> 130/85$ мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л); повышение содержания ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; концентрация глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ или $7,8$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев: одного основного и двух дополнительных [25]. Алкогольный генез стеатоза установлен на основании подтвержденного факта систематического текущего или прошлого потребления алкоголя (по данным стандартного опроса, с использованием опросников CAGE, AUDIT). Преобладающее число пациентов с АЖБП потребляли алкоголь более 3 раз в неделю, преимущественно крепкие алкогольные напитки, разовая доза потребляемого алкоголя составила $124,9 \pm 73,1$ (103 [57; 1500]) г, недельная – $652,9 \pm 433,4$ (560 [395; 700]) г в пересчете на чистый этанол. Исследование крови пациентов проведено на $4,8 \pm 3,7$ день абстиненции, доза алкоголя, выпитого накануне, составила $121,9 \pm 81,2$ (102 [76,8; 133,8]) г. В группе с АЖБП большая часть обследованных имела алкогольный стаж от 8,9 до 22 лет.

Генетически обусловленные патологии, ассоциированные с развитием стеатоза печени, были исключены на основании исследования уровня церулоплазмينا крови (болезнь Вильсона – Коновалова), выявления мутаций гена *SERPINA1* – G264V и G342L (врожденная недостаточность α_1 -антитрипсина), мутаций в гене *HFE* (в локусах 187 C $>$ G (H63D) и 845 G $>$ A (C282Y) (гемохроматоз)). Отсутствие антител ANA, SMA и AT-LKM-1 дало возможность исключить аутоиммунный гепатит. Лекарственный анамнез и отмена возможного препарата, влияющего на образование липопротеинов промежуточной плотности, обеспечили исключение лекарственного гепатита. Анамнестически установлено отсутствие длительного (более двух недель) парентерального питания как вероятной причины развития жировой болезни печени.

Обследование пациентов включало определение биохимических параметров, в т. ч. печеночных проб, показателей липидного профиля; подсчет индексов NAFLD liver fat score, Caro. Для определения индекса NAFLD liver fat score использована следующая формула: $\text{NAFLD-LFS} = -2,89 + 1,18 \times (\text{метаболический синдром: да} - 1, \text{ нет} - 0) + 0,45 \times (\text{СД2: да} - 2, \text{ нет} - 0) + 0,15 \times (\text{содержание инсулина, мкЕд/мл}) + 0,04 \times (\text{активность АСТ, Ед/л}) - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$ [30]. Индекс Caro рассчитан как соотношение содержания глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл) в плазме крови натощак [22].

Степень фиброза печени, установленная с помощью метода транзIENTной эластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) [26], у обследованных обеих групп не превышала первой степени.

У всех мужчин с жировой болезнью печени исследованы электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов с использованием метода диэлектрорефа

в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) с помощью электрооптической системы детекции клеток [27]. В ходе проведения исследования 2 мл тощаковой крови забирали вакутейнерами в 3,7% цитратный буфер в соотношении 9 : 1, затем 9,7–12 мкл крови вносили в 0,3 М раствор сахарозы (рН = 7,36) с коэффициентом к 0,9–1,1 : 29–31 и переносили суспензию исследуемых эритроцитов с концентрацией клеток $1,6–1,8 \times 10^5/\text{мкл}$ в измерительную ячейку для проведения измерений. В измерительной ячейке на клетки красной крови воздействовали НПЭП со следующими характеристиками: напряженность электрического поля 10^5 В/м, градиент напряженности электрического поля 10^{11} В/м², частотный диапазон $5 \times 10^4–10^6$ Гц. Изучение параметров эритроцитов осуществляли на четырех частотах электрического поля: 5×10^4 , 10^5 , 5×10^5 и 10^6 Гц.

Оценивали перечень параметров эритроцитов: средний диаметр (м), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м³), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на 10^6 Гц к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па × с), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона) (%) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 10^6 Гц (м), степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц (%), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл × м). Пакет оригинальных программ CELLFIND обеспечил распознавание образа клеток и компьютерную обработку полученных данных. Ошибка воспроизводимости метода не превышала 12%.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25%-ный и 75%-ный процентиля (Me [25%; 75%]), статистическую значимость различий показателей оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, для относительных параметров использован критерий χ^2 Пирсона.

Для выявления электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов – потенциальных дифференциально диагностических маркеров жировой болезни печени различной этиологии осуществлена нормализация уровней показателей с последующим проведением дискриминантного анализа на основе ортогонального метода частичных наименьших квадратов (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis – ortho PLS-DA). Для установления показателей клеток красной крови – возможных кандидатов на дифдиагностические биомаркеры применен непарный (сравнение уровней параметров групп больных попарно) t-тест и метод Volcano plot (система методов машинного

обучения Random Forest) с использованием программного обеспечения MATLAB (R2019a, Math Works) и языка программирования R, стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [28]. ROC-анализ обеспечил оценку диагностической точности показателей или их комбинаций, претендующих на роль биомаркеров, различающих АЖБП и НАЖБП.

Исследование выполнено при одобрении этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания №122 от 29.11.2016 г.). Всеми мужчинами, принявшими участие в исследовании, подписано информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов изучаемых групп были проанализированы клиничко-биохимические характеристики, представленные в *табл. 1*. Мужчины с ЖБП различного генеза не различались по возрасту. Пациенты с НАЖБП отличались от лиц с АЖБП наличием проявлений метаболического синдрома – абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией. У мужчин с неалкогольным генезом ЖБП выявлены более высокие уровни инсулина ($p = 0,004$), мочевой кислоты ($p = 0,003$) по сравнению с группой с АЖБП (*табл. 1*). Наличие инсулинорезистентности в группе с НАЖБП подтверждено значениями индекса Саго менее 0,33 ($p < 0,05$). Величины шкалы содержания жира (NAFLD liver fat score), превышающие 0,64, в этой группе свидетельствовали о наличии стеатоза ($p = 0,002$) [29]. Вместе с тем уровни триглицеридов и ХС ЛПНП имели тенденцию к увеличению при неалкогольном генезе по сравнению с алкогольным. Содержание общего белка и альбумина у пациентов обеих групп сопоставимо, сохранность синтетической функции печени, вероятно, связана с начальными стадиями жировой болезни печени – стеатозом [16].

Активность АСТ, коэффициент Де Ритиса, ГГТП, уровень ХС ЛПВП у пациентов с АЖБП превышали таковые при НАЖБП, подтверждая факт систематического потребления алкоголя, о чем косвенно свидетельствует активность АЛТ в пределах референтных значений для обеих групп, которая более специфична для поражения гепатоцитов [16, 17]. Статистически значимо более высокие уровни общего билирубина, железа сыворотки крови в случаях с алкогольным генезом заболевания по сравнению с неалкогольным, вероятно, отражали более выраженное нарушение проницаемости мембран гепатоцитов и их органелл как проявление синдрома цитолиза при воздействии на клетки печени этанола и его производных [16].

Исследованная с помощью метода непрямо́й эластографии эластичность печени в группах с НАЖБП и АЖБП оказалась сопоставимой, что не исключает вероятность

● **Таблица 1.** Клинико-биохимическая характеристика пациентов с жировой болезнью печени неалкогольного и алкогольного генеза ($M \pm SD$)

● **Table 1.** Clinical and biochemical characteristics of patients with fatty liver disease of non-alcoholic and alcoholic genesis ($M \pm SD$)

Показатели	Группа пациентов с НАЖБП, n = 38	Группа пациентов с АЖБП, n = 31	p
Возраст, лет	47,5 ± 2,9	45,1 ± 3,1	>0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	143,9 ± 3,7	138,1 ± 2,9	>0,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	88,4 ± 2,9	86,7 ± 3,2	>0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	33,8 ± 2,95	26,8 ± 1,98	0,053
Окружность талии, см	114,9 ± 3,8	95,5 ± 2,8	0,0001
Содержание инсулина, мкЕд/мл	34,9 ± 2,85	20,6 ± 3,9	0,004
Содержание общего холестерина, мг/дл	247 ± 8,5	219,2 ± 7,2	0,015
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл	38,57 ± 2,8	46,87 ± 2,5	0,03
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл	189,9 ± 18,7	145,9 ± 16,8	0,084
Содержание триглицеридов, мг/дл	239,8 ± 17,9	200,4 ± 14,8	0,09
Содержание глюкозы в крови натощак, ммоль/л	6,7 ± 0,8	5,9 ± 0,8	>0,1
Содержание общего белка, г/л	72,7 ± 1,6	70,5 ± 1,5	>0,1
Содержание альбумина, г/л	45,34 ± 0,9	44,32 ± 0,7	>0,1
Активность АЛТ, Ед/л	37,8 ± 4,7	42,2 ± 3,5	>0,1
Активность АСТ, Ед/л	27,5 ± 2,9	54,7 ± 2,9	0,00001
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,75 ± 0,05	1,18 ± 0,09	0,00008
Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), Ед/л	29,5 ± 2,9	58,9 ± 4,6	0,00001
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	148,9 ± 9,9	163,3 ± 8,8	>0,1
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	15,9 ± 0,87	22,8 ± 0,78	0,00001
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	3,9 ± 0,8	5,7 ± 0,7	>0,1
Содержание мочевой кислоты, мг/дл	421,9 ± 11,7	369,4 ± 12,5	0,003
Содержание креатинина, мкмоль/л	78,8 ± 2,9	82,1 ± 2,7	>0,1
Содержание мочевины, ммоль/л	6,4 ± 1,1	6,1 ± 1,3	>0,1
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л	16,92 ± 1,8	23,8 ± 1,6	0,005
Эластичность печени, кПа	5,51 ± 0,9	6,92 ± 0,88	>0,1
Индекс NAFLD liver fat score	2,87 ± 0,47	1,23 ± 0,21	0,002
Индекс Caro	0,22 ± 0,07	0,36 ± 0,03	0,05

большей выраженности фиброза при АЖБП с учетом применения в группе с НАЖБП датчика XL [30, 31].

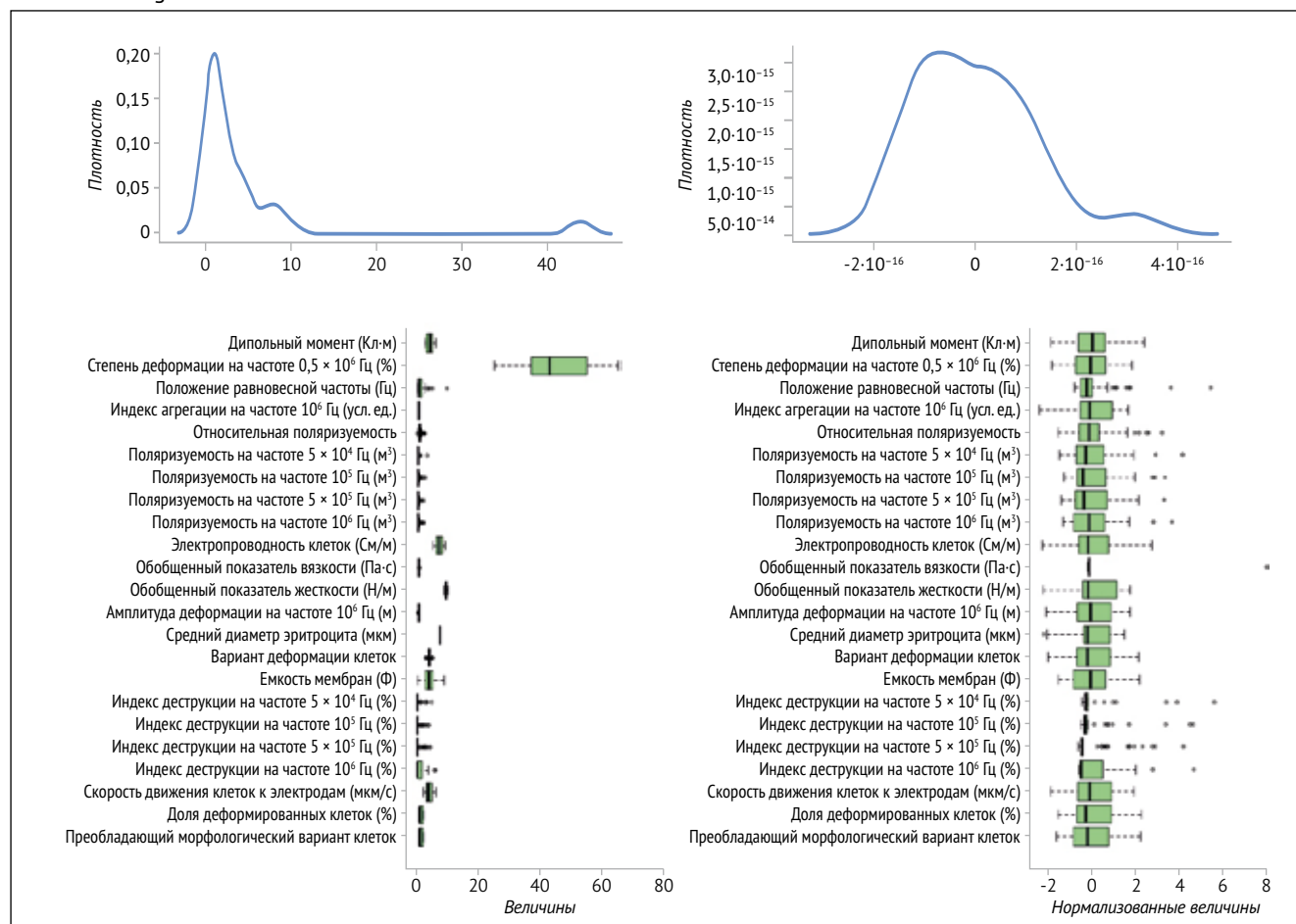
Пациентам обеих группы исследованы электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза. В проведенных ранее исследованиях у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени были выявлены более высокие доли деформированных клеток, сфероцитов с более низкой способностью к деформации на высоких частотах электрического поля на фоне повышенных уровней обобщенных показателей вязкости, жесткости клеток, с более низким отрицательным поверхностным зарядом, склонных к агрегатообразованию, лизису, с большей электропроводностью, утолщенными

мембранами по сравнению с эритроцитами пациентов с НАЖБП ($p < 0,05$) [18]. Однако оставалось неясным, какие из параметров эритроцитов являются значимыми для дифференцирования АЖБП и НАЖБП, для чего потребовался комплекс методов современной статистической обработки. Для выявления показателей – потенциальных биомаркеров для различения АЖБП и НАЖБП была произведена процедура нормализации их величин (рис. 1).

Для выявления наличия совпадающих и отличающихся по уровню характеристик клеток красной крови в нормализованных величинах у пациентов с АЖБП и НАЖБП был произведен дискриминантный анализ на основе ортогонального метода частичных наименьших

● **Рисунок 1.** Нормализация значений электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в группах пациентов с ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза

● **Figure 1.** Normalization of the electrical and viscoelastic values of erythrocytes in groups of patients with FLD of alcoholic and non-alcoholic genesis



Слева – значения параметров до нормализации, справа – после нормализации

квадратов (ortho PLS-DA), позволивший установить наличие показателей эритроцитов, по уровню которых группы различались (рис. 2).

Применение метода Volcano plot (непарная статистика) позволило установить перечень электрических, вязкоупругих показателей эритроцитов, оказавшихся наиболее значимыми для дифференцирования пациентов с алкогольной и неалкогольной этиологией жировой болезни печени (табл. 2).

Исходя из данных таблицы наиболее значимыми для различия ЖБП различного генеза оказались емкость клеточной мембраны ($p = 1,21E-11$), степень изменения амплитуды деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц ($p = 2,38E-08$), поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 9,38E-08$), скорость движения клеток к электродам ($p = 4,32E-06$), величина дипольного момента ($p = 1,66E-05$), относительная поляризуемость ($p = 2,35E-05$), уровни которых были выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с АЖБП. Напротив, индекс деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц оказался выше в группе с АЖБП, чем с НАЖБП ($p = 0,016$), а равновесная частота была сдвинута в высокочастотный диапазон при алкогольном генезе по сравнению с НАЖБП ($p = 2,13E-06$).

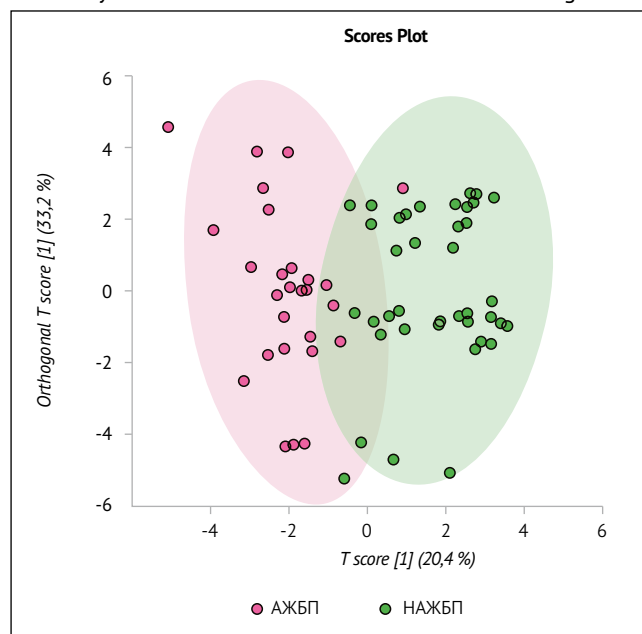
Ранжирование исследованных параметров эритроцитов по их вкладу в различие жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза представлено на рис. 3.

При проведении ROC-анализа даже величины отдельных параметров эритроцитов продемонстрировали высокие уровни диагностической точности при дифференцировании НАЖБП и АЖБП (рис. 4). Так, положение равновесной частоты обеспечило чувствительность 87,2%, специфичность 92,6% (AUC 0,967); емкость мембран эритроцитов: чувствительность 92,3%, специфичность 92,6% (AUC 0,943); поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц: чувствительность 92,3%, специфичность 77,8% (AUC 0,896).

На рис. 5 представлены модели, включающие в себя различные электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов (от 2 до 23 показателей эритроцитов в составе одной модели) со значениями AUC от 0,913 до 0,975 (рис. 5A). При этом включение в модель большего количества параметров не приводило к существенному увеличению диагностической точности в различении АЖБП и НАЖБП. Оптимальной оказалась модель, состоящая из пяти параметров: положение равновесной

● **Рисунок 2.** Дискриминантный анализ на основе ортогонального метода частичных наименьших квадратов (ortho PLS-DA) для выявления различающихся уровней электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов пациентов с ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза

● **Figure 2.** Discriminant analysis based on orthogonal partial least squares (ortho PLS-DA) to identify different levels of electrical, viscoelastic parameters of red blood cells of patients with fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis



Розовое облако, красные точки – уровни параметров эритроцитов в группе АЖБП, зеленое облако, зеленые точки – в группе пациентов с НАЖБП

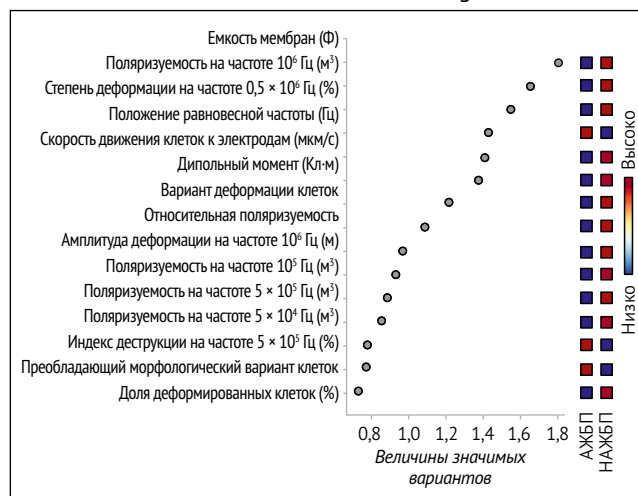
● **Таблица 2.** Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов – потенциальные маркеры для дифференцирования НАЖБП и АЖБП (Volcano plot, непарная статистика)

● **Table 2.** Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes – potential markers for differentiating NAFLD and AFLD (Volcano plot, unpaired statistics)

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	Кратность изменений (FC)	log2(FC)	Значения p	-log10(p)
Емкость клеточной мембраны, Ф	2,9469	1,5592	1,21E-11	10,919
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0,5 \times 10^6$ Гц, %	1,7334	0,79357	2,34E-08	7,6304
Поляризуемость на частоте 10^6 Гц, м^3	2,3093	1,2074	9,38E-08	7,0279
Положение равновесной частоты, Гц	0,26012	-1,9428	2,13E-06	5,6718
Скорость движения E_r к электродам, мкм/с	1,5737	0,65416	4,32E-06	5,3641
Дипольный момент, Кл × м	1,5028	0,58767	1,66E-05	4,7807
Относительная поляризуемость	1,8131	0,85847	2,35E-05	4,628
Индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц, %	0,454	-1,1392	0,016564	1,7808

● **Рисунок 3.** Ранжирование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов по их вкладу в различие ЖБП алкогольного и неалкогольного генеза

● **Figure 3.** Ranking of electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes by their contribution to distinguishing fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis

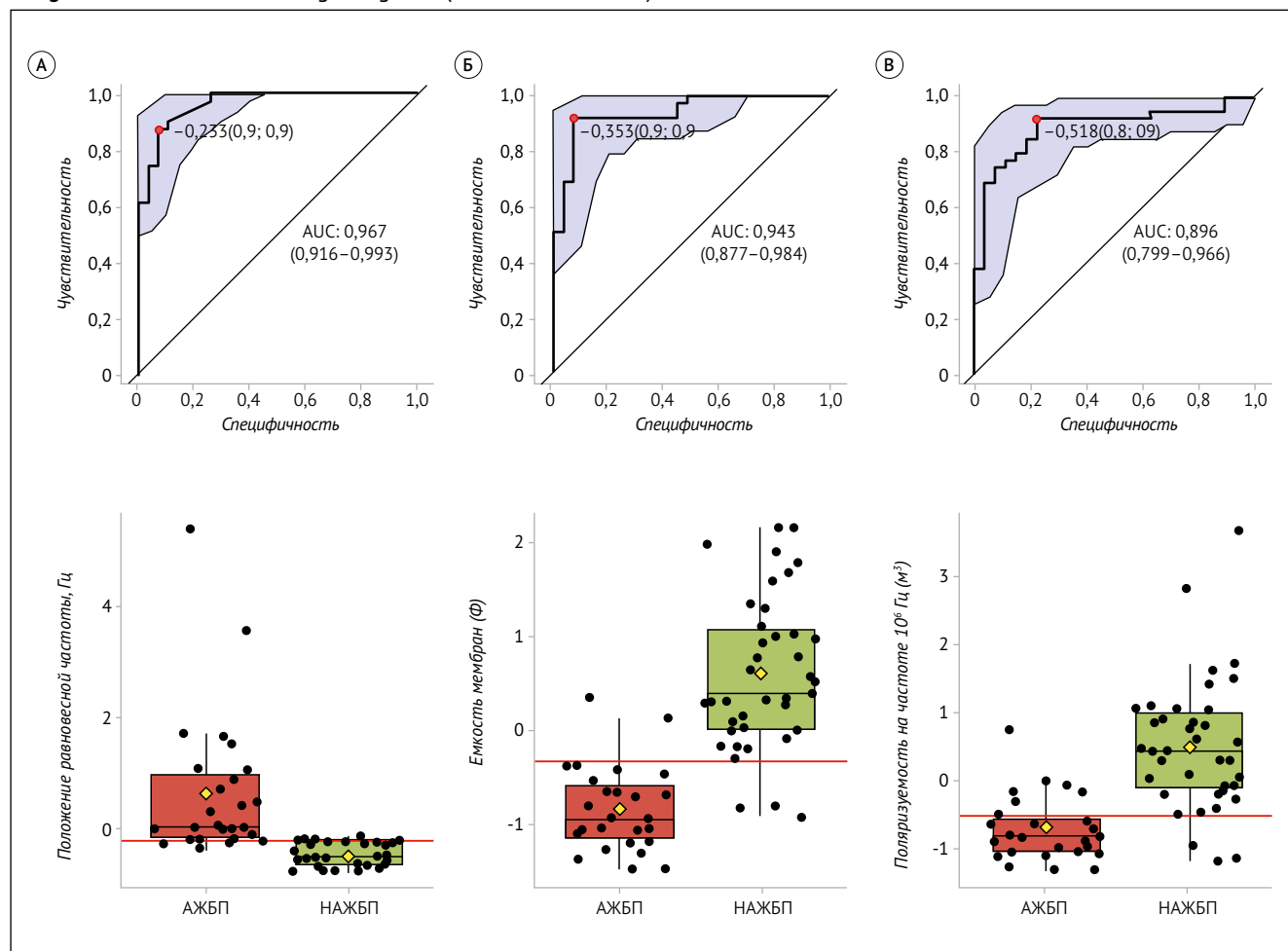


частоты, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц, электропроводность клеток, емкость мембран и степень изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц, которая при небольшом перечне параметров эритроцитов обеспечила AUC 0,975 с чувствительностью 96,3%, специфичностью 91,8% (рис. 5В).

ОБСУЖДЕНИЕ

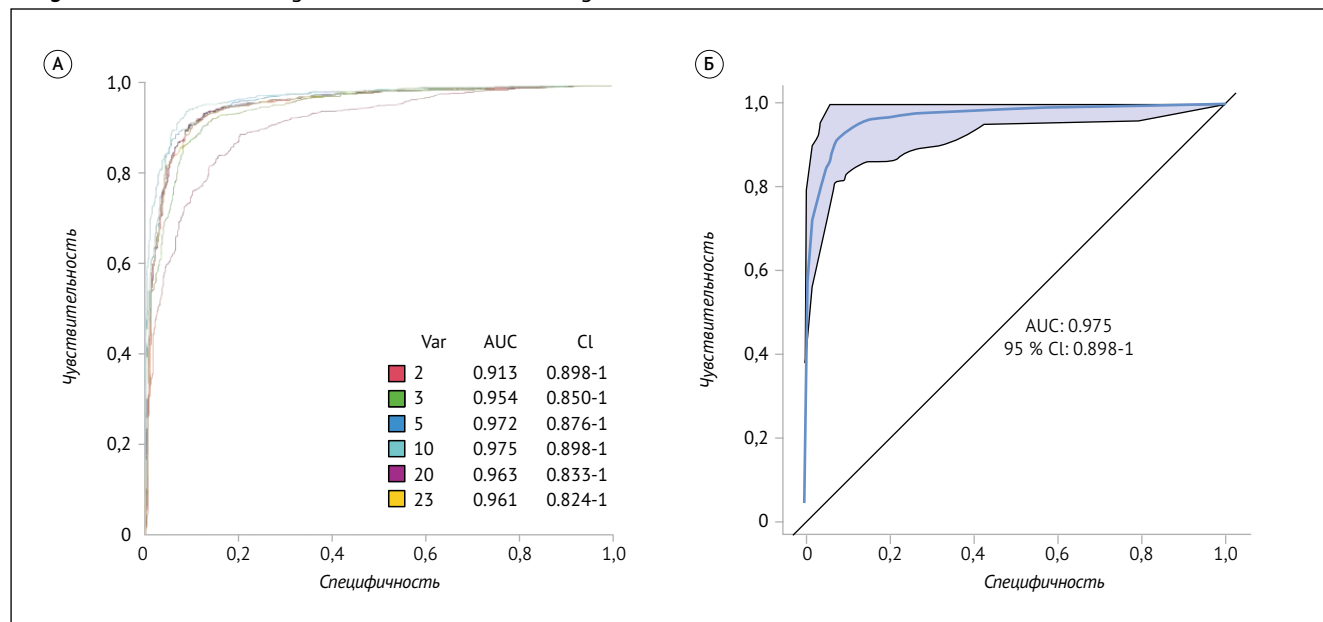
Использование эритроцитов как объекта исследования в настоящей работе определяется их доступностью, способностью в короткие сроки реагировать на внешние и внутренние воздействия; состояние мембран эритроцитов является своеобразным зеркалом состояния мембран клеток других тканей и органов. В проведенных нами ранее исследованиях [18, 19, 27] у пациентов с жировой болезнью печени удалось выявить особенности электрических, вязкоупругих показателей клеток красной крови по сравнению со здоровыми лицами, а также в связи с этиологией заболевания. Однако для выявления параметров из числа показателей эритроцитов, определенных с помощью метода диэлектрофореза, которые могут служить биомаркерами для дифференцирования АЖБП и НАЖБП, потребовался комплекс современных методов статистического анализа – система методов машинного обучения Random Forest, в т. ч. дискриминантный анализ (ortho PLS-DA), Volcano plot, ROC-анализ. Использование данных подходов после нормализации значений параметров эритроцитов обеспечило установление как самых значимых показателей, так и степени их вклада в различие между группами АЖБП и НАЖБП, вероятного влияния на другие характеристики эритроцитов. Таким образом, удалось выявить ключевые параметры эритроцитов для дифференцирования алкогольного и неалкогольного генеза жировой болезни печени. Создание перечня моделей, включающих разное число параметров эритроцитов, обеспечило

● **Рисунок 4.** ROC-кривые и диаграммы размаха («ящик с усами»)
 ● **Figure 4.** ROC curves and range diagrams (“box with whiskers”)



Границы ящика служат первый и третий квартили, линия в середине ящика – медиана значений положения равновесной частоты (А), емкости мембран (Б), поляризуемости клеток на частоте 10^6 Гц (В) при дифференцировании АЖБП и НАЖБП

● **Рисунок 5.** ROC-кривые при использовании комбинированных моделей
 ● **Figure 5.** ROC curves using combined models including



А – 2 – два параметра, 3 – три параметра, 5 – пять параметров, 10 – десять параметров, 20 – двадцать параметров, 23 – двадцать три параметра; Б – оптимальная комбинированная модель, включающая пять параметров эритроцитов (положение равновесной частоты, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц, электропроводность клеток, емкость мембран, степень изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц)

создание оптимальной модели с минимальным числом вариантов при максимальной диагностической точности.

Наиболее значимыми параметрами эритроцитов для дифференцирования алкогольной и неалкогольной этиологии жировой болезни печени оказались характеристики, связанные с величиной поверхностного заряда клеток красной крови (дипольный момент, скорость движения клеток к электродам, положение равновесной частоты), с биологической активностью, резистентностью клеток (поляризуемость, индекс деструкции эритроцитов), структурой мембран эритроцитов (емкость, электропроводность) и деформируемостью клеток. Следует заметить, что более выраженные сдвиги в электрических и вязкоупругих параметрах эритроцитов выявлены у пациентов с АЖБП по сравнению с НАЖБП.

Значимость уровня поверхностного заряда эритроцитов, отражаемая величиной дипольного момента, скоростью движения клеток к электродам, положением равновесной частоты и тесно связанная с зарядом структурной стойкости клеток (поляризуемость, индекс деструкции) для различения АЖБП и НАЖБП, неслучайна. Известно, что величина поверхностного заряда эритроцитов (ζ -потенциала) обусловлена состоянием их мембран, в первую очередь уровнем сиаловых (нейраминовых) кислот [32]. В области взаимодействия этанола, ацетальдегида с полярными группами фосфолипидов происходит снижение уровня гликанов, связанных с мембранами, что изменяет их наружную поверхность, приводя к снижению поверхностного отрицательного заряда клеток [33]. С сиаловыми кислотами, входящими в состав гликопротеинов мембран эритроцитов, связывают длительность циркуляции клеток в крови, подверженность свободнорадикальному окислению, резистентность. В экспериментах процесс удаления с поверхности клеток красной крови сиаловых кислот был ассоциирован со снижением деформабельности и увеличением склонности клеток к адгезии [34, 35]. Связь структуры гликанов с функцией Na^+ , K^+ -АТФазы мембран эритроцитов является существенным фактором изменения активности фермента при систематическом потреблении алкоголя [36]. Снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы при хроническом воздействии алкоголя связано как с непосредственным воздействием этанола, его производных на структуру фермента, с опосредованным изменением его липидного микроокружения, так и вследствие измененного углеводного состава гликопротеидов, гликолипидов мембран [37].

Снижение АТФ-азной активности ассоциировано с нарушением ионного мембранного транспорта, что сказывается на величине заряда мембран эритроцитов. По данным литературы, трансмембранный потенциал обусловлен разницей в электрическом градиенте, возникающей между зарядами внутренней и внешней стороны мембраны, связанными с концентрациями электролитов [38, 39]. Под влиянием этанола происходит блокада работы кальциевого насоса клеток красной крови и, как следствие, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , что ассоциировано со снижением электрокинетического потенциала [40]. Показано, что модификация мембран под

действием кальция приводит к его избыточному поступлению в цитоплазму, что активирует мембранные каналы калиевой проводимости, сказываясь на величине ζ -потенциала. Другим эффектом избыточных уровней кальция является повышенная агрегация молекул белка цитоскелета – спектрина [41], что ассоциировано со снижением способности к деформации клеток. В ряде работ предположили возможность участия ζ -потенциала в регуляции конформационных переходов белков эритроцитов и, таким образом, транспорта кислорода [38, 39].

Уровень ζ -потенциала эритроцитов зависит не только от измененного состава метаболитов клетки, но и от количественных и качественных сдвигов компонентов суспензионной среды (плазмы) [42, 43]. Известно, что адсорбция глобулинов на поверхности мембран эритроцитов происходит независимо от их антигенной структуры, что приводит к значительному снижению электрофоретической подвижности эритроцитов [38]. Адсорбция на поверхности клеток красной крови плазменных белков (фибрина, фибриногена и др.) снижает отрицательный заряд эритроцитов, следствием чего является их повышенная агрегация и адгезия [42].

Вышеописанное определяет значимость электрических параметров эритроцитов, связанных с поверхностным отрицательным зарядом клеток: дипольного момента, скорости движения клеток к электродам, положения равновесной частоты для различения АЖБП и НАЖБП. Поскольку заряд и структура мембран эритроцитов тесно связаны с их биологической активностью и резистентностью, неслучайна роль поляризуемости клеток как биомаркера в дифференциальной диагностике. Поляризуемость определяют как способность атомов, ионов, молекул вещества смещаться в электрическом поле E относительно положения равновесия. Данный показатель тесно связан со структурной целостностью и биологической активностью эритроцита. Относительная поляризуемость отражает адаптационные возможности клеток красной крови [27]. Большая степень снижения данного показателя у пациентов с АЖБП по сравнению с НАЖБП, вероятно, обусловлена эффектами воздействия этанола, как и большая степень гемолиза клеток на частоте 5×10^5 Гц, что согласуется с результатами исследования S. Bulle et al. [44].

Молекулярные механизмы повреждения мембран эритроцитов под влиянием алкоголя включают снижение текучести и повышение их проницаемости (увеличение относительного содержания холестерина при снижении уровня легкоокисляемых фосфолипидов на фоне возрастания их лизофракций, увеличение уровней насыщенных жирных кислот, омега-6 полиненасыщенных на фоне снижения омега-3 ПНЖК в составе фосфолипидов мембран), нарушение функций мембраносвязанных ферментов, в т. ч. в связи с образованием аддуктов белков с этанолом, ацетальдегидом, с изменением антигенных свойств мембран [16, 33, 45, 46]. Повышенный уровень аддуктов этанола, ацетальдегида с гемоглобином ассоциирован с увеличением его внутриэритроцитарной вязкости, обобщенной жесткости клетки, снижением ее способности к деформации. Дефицит восстановленного

глутатиона при воздействии активных форм кислорода приводит к образованию спектрин-гемоглобиновых ассоциатов, отмечено усиление окисления гемоглобина [47]. При хроническом потреблении алкоголя выявлено образование «сшивок» между гемоглобином, продуктами его катаболизма с белками мембраны эритроцитов, что усиливает ее структурно-функциональные нарушения [46] и, вероятно, сказывается на снижении способности к деформации клеток.

Структурные сдвиги в мембранах эритроцитов у пациентов с АЖБП ассоциированы с изменениями их емкости и способности проводить электрический ток, что определяет значимость данных показателей для дифференциально-диагностических целей [27].

Из данных литературы известно, что способность эритроцита к деформации определяется рядом факторов: жидкой консистенцией содержимого клетки, эластичностью мембраны эритроцита, относительным избытком площади мембраны по отношению к внутриэритроцитарному объему и состоянием гемоглобина [48]. Изменения структуры мембран, внутреннего содержимого клеток красной крови на фоне систематического потребления алкоголя, несомненно, сказываются на деформативности клеток, определяя значимость параметра – степень изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц для различения АЖБП и НАЖБП. Существенные сдвиги в уровне деформируемости эритроцитов под влиянием хронического воздействия этанола согласуются с результатами перечня недавних исследований [49–52].

В ряде работ последнего десятилетия выявлены изменения структурно-функциональных показателей эритроцитов у пациентов с НАЖБП. Так, В. Arendt et al. обнаружили более низкое мембранное отношение фосфатидилхолина к фосфатидилэтаноламину у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми, что коррелировало с составом мембран гепатоцитов [53] и оказалось ассоциированным с целостностью мембран [54]. Данное обстоятельство может быть связано со сниженными уровнями поляризуемости эритроцитов при НАЖБП и склонностью к лизису клеток. Предполагается, что на соотношение фосфатидилхолин/фосфатидилэтаноламин в эритроцитах может влиять системное воспаление, которое приводит к селективному гидролизу фосфатидилхолина в мембране эритроцитов [55], это указывает на наличие провоспалительных молекул в крови. По данным Е. Straface et al., экстернализация фосфатидилсерина на поверхности эритроцитов представляет собой специфичный для мужчин биомаркер метаболического синдрома и НАЖБП как его проявления [56], что ассоциировано с ускоренным старением эритроцитов, снижением поверхностного заряда клеток и повышением тромбогенного потенциала [57].

Рядом исследователей были выявлены изменения в концентрациях и соотношениях жирных кислот в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП, причем данные А. Elizondo et al. показали сопоставимость жирно-кислотных профилей мембран эритроцитов и гепатоцитов у пациентов с ожирением [58]. М. Notarnicola et al. установили низкий уровень соотношения

стеариновой кислоты к олеиновой в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП по сравнению с лицами без НАЖБП [59]. В другой работе установлена корреляция между содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов и жировым индексом печени (FLI), однако только у пожилых женщин [60]. Неоднозначные результаты, ассоциированные с полом, были получены В. Amirkalali et al. [61]. По данным авторов, омега-3 ПНЖК коррелировали с уровнями IL-6 у мужчин и TNF- α у женщин. Более ранние результаты свидетельствовали, что уровни пальмитолеиновой кислоты 16:1n7 в мембранах эритроцитов были связаны с FLI и активностью ГГТП у всех пациентов и с активностью АЛТ только у мужчин. Кроме того, активность ГГТП у мужчин коррелировала с содержанием 16:1n9 и 18:1n7 в мембранах эритроцитов [62]. Наблюдаемые сдвиги в жирно-кислотных профилях мембран эритроцитов ассоциированы с их физико-химическими свойствами и, как следствие, с изменением способности клеток к деформации [48]. У пациентов с НАЖБП обнаружены изменения внутреннего содержимого эритроцитов, что, вероятно, сказывается на их деформативности. Так, показано, что наличие НАЖБП коррелирует с уровнем гликозилированного гемоглобина [63], причем эта связь наблюдается даже при отсутствии сахарного диабета [64]. Биоинформатический анализ показал, что HbA1c может активно участвовать в патогенетических механизмах прогрессирования НАЖБП путем активации рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE), индуцирования гипоксии и подавления высвобождения оксида азота, что связано со сниженной деформируемостью клеток [65]. Наличие резистентности к инсулину у пациентов с НАЖБП сказывается на функциональных параметрах эритроцитов: показано влияние С-пептида проинсулина у пациентов с сахарным диабетом на деформируемость эритроцитов, изменение формы клеток, опосредованное воздействием на Na^+ , K^+ -АТФазу мембран [66].

Подводя итоги, можно заключить, что структурно-функциональные параметры эритроцитов пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени также существенно изменены, тем не менее сдвиги уровней электрических, вязкоупругих характеристик клеток красной крови у пациентов с АЖБП оказались более выраженными, чем при НАЖБП, что и послужило основой создания дифференциально-диагностической модели.

Выводы

Таким образом, систематическое воздействие алкоголя существенно модифицирует структуру мембран клеток, приводя к снижению поверхностного заряда, барьерной функции мембран, снижая резистентность клеток и их способность к деформации, что обуславливает ключевую роль выявленных электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов в дифференцировании АЖБП и НАЖБП.

Применение метода диэлектрофореза с последующим использованием системы методов машинного обучения Random Forest позволило установить электрические,

вязкоупругие показатели клеток красной крови, являющиеся биомаркерами для различения алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени: емкость клеточной мембраны ($p = 1,21E-11$), степень изменения амплитуды деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц ($p = 2,38E-08$), поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 9,38E-08$), скорость движения клеток к электродам ($p = 4,32E-06$), величина дипольного момента ($p = 1,66E-05$), относительная поляризуемость ($p = 2,35E-05$), индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц ($p = 0,016$), положение равновесной частоты ($p = 2,13E-06$).

Диагностическая модель, включающая пять параметров: положение равновесной частоты, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц, электропроводность клеток, емкость мембран и степень изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц, обеспечила наиболее высокую диагностическую точность с AUC 0,975 с чувствительностью 96,3%, специфичностью 91,8% при дифференцировании АЖБП и НАЖБП.



Поступила / Received 25.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2024

Принята в печать / Accepted 14.09.2024

Список литературы / References

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–2023. <http://doi.org/10.1002/hep.25762>.
- Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1778–1785. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.005>.
- Paik JM, Golabi P, Biswas R, Alqahtani S, Venkatesan C, Younossi ZM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Alcoholic Liver Disease are Major Drivers of Liver Mortality in the United States. *Hepatol Commun*. 2020;4(6):890–903. <http://doi.org/10.1002/hep4.1510>.
- 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):1388–402. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37(Suppl. 1):85–89. <http://doi.org/10.1111/liv.13301>.
- Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–1864. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>.
- Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691–1705. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622>.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865–873. <http://doi.org/10.1002/hep.21327>.
- Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001680. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001680>.
- Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, Bessone F, Chaves Araujo R, Higuera-De la Tijera F et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol*. 2019;18(3):518–535. <http://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.04.005>.
- Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(1):63–81. <http://doi.org/10.1177/1756283X10378925>.
- Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175–194. <http://doi.org/10.1038/ajg.2017.469>.
- Jia Y, Ji P, Nguyen L, French B, Tillman B, French S. Different Roles of Epigenetic Regulators and Inflammasome in Hepatocellular Carcinoma Tumorigenesis in Patients with ASH vs. NASH. *Experimental Biology*. 2019;A67:662–667. <http://doi.org/10.31487/j.COR.2019.03.04>.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F. et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024;29(1):101133. <http://doi.org/10.1016/j.aohp.2023.101133>.
- Idalgoaga F, Kulkarni AV, Mousa OY, Arrese M, Arab JP. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Alcohol-Related Liver Disease: Two Intertwined Entities. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:448. <http://doi.org/10.3389/fmed.2020.00448>.
- Подымова СД. *Болезни печени*. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2018. 984 с.
- Радченко ВГ, Шабров АВ, Зиновьева ЕН, Ситкин СИ. *Заболевания печени и желчевыводящих путей*. СПб.: Спец Лит; 2011. 560 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00348-2/978-5-299-00348-2.pdf>.
- Кручинина МВ, Паруликова МВ, Курилович СА, Громов АА, Генералов ВМ, Кручинин ВН. и др. Возможности метода диэлектрофореза эритроцитов в дифференцировании жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин. *Атеросклероз*. 2020;16(4):27–42. <http://doi.org/10.15372/ATER20200404>.
- Kruchina MV, Parulikova MV, Kurilovich SA, Gromov AA, Generalov VM, Kruchinin VN et al. Possibilities of the erythrocyte dielectrophoresis method in differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic origin in men. *Atherosclerosis*. 2020;16(4):27–42. (In Russ.) <http://doi.org/10.15372/ATER20200404>.
- Кручинина МВ, Паруликова МВ, Громов АА, Генералов ВМ, Генералов ВМ, Кручинин ВН. и др. Острое воздействие этанола на эритроциты in vitro: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):122–134. <http://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134>.
- Kruchina MV, Parulikova MV, Gromov AA, Generalov VM, Generalov KV, Kruchinin VN et al. Acute effects of ethanol on erythrocytes in vitro: a new approach to the differential diagnosis of fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12):122–134. (In Russ.) <http://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134>.
- Кручинина МВ, Паруликова МВ, Першина НЕ, Кручинина ЭВ. Жирные кислоты мембран эритроцитов как биомаркеры неалкогольной жировой болезни печени у мужчин. *Атеросклероз*. 2022;18(4):362–380. <http://doi.org/10.5272/2078-256X-2022-18-4-362-380>.
- Kruchina MV, Parulikova MV, Pershina NE, Kruchina EV. Fatty acids of erythrocyte membranes as biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease in men. *Atherosclerosis*. 2022;18(4):362–380. (In Russ.) <http://doi.org/10.5272/2078-256X-2022-18-4-362-380>.
- Кручинина МВ, Паруликова МВ, Белковец АВ, Николаев КЮ, Овсянникова АК. Особенности жирнокислотного профиля мембран эритроцитов у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного генеза. *Медицинский совет*. 2023;17(18):146–158. <http://doi.org/10.21518/ms2023-391>.
- Kruchina MV, Parulikova MV, Belkovets AV, Nikolaev KYu, Ovsyannikova AK. Features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes in patients with fatty liver disease of alcoholic origin. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):146–158. (In Russ.) <http://doi.org/10.21518/ms2023-391>.
- Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
- Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
- 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>.
24. Khang AR, Lee HW, Yi D, Kang YH, Son SM. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:181–190. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S189544>.
25. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;(5):81–101. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obshchestva-kardiologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-17ysclid=m152npv4fe619707186>. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (2nd revision). *Practical Medicine*. 2010;(5):81–101. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obshchestva-kardiologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-17ysclid=m152npv4fe619707186>.
26. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017;38(4):e16–e47. <http://doi.org/10.1055/s-0043-103952>.
27. Генералов КВ, Кручинина МВ, Сафатов АС, Генералов ВМ, Буряк ГА, Громов АА и др. *Дизэлектрофорез в медицине*. Новосибирск: Офсет-ТМ; 2024. 200 с.
28. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001;45:5–32. <http://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
29. Fedchuk L, Nascimbene F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzliff V. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209–1222. <http://doi.org/10.1111/apt.12963>.
30. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Practice Guidelines. *J Hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
31. Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):128–141. <http://doi.org/10.3350/cmh.2019.0001n>.
32. Cheeseman J, Kuhnle G, Spencer DIR, Osborn HMI. Assays for the identification and quantification of sialic acids: Challenges, opportunities and future perspectives. *Bioorg Med Chem*. 2021;30:115882. <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115882>.
33. Dobrzynska I, Szachowicz-Petelska B, Skrzydlewska E, Figaszewski ZA. Changes in electric charge and phospholipids composition in erythrocyte membrane of ethanol-poisoned rats after administration of teas. *Acta Pol Pharm*. 2004;61(6):483–487. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15794343>.
34. Piagnerelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Vanhaeverbeek M. Red Blood Cell Desialylation in Critically Ill Patients: An Underestimated Cause of Anemia. In: Vincent JL (ed.). *Intensive Care Medicine*. Springer, New York, NY; 2006, pp. 297–305. http://doi.org/10.1007/0-387-35096-9_28.
35. Mehdi MM, Singh P, Rizvi SI. Erythrocyte sialic acid content during aging in humans: correlation with markers of oxidative stress. *Dis Markers*. 2012;32(3):179–186. <http://doi.org/10.3233/DMA-2011-0871>.
36. Radosinska J, Vrbjar N. Erythrocyte Deformability and Na, K-ATPase Activity in Various Pathophysiological Situations and Their Protection by Selected Nutritional Antioxidants in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11924. <http://doi.org/10.3390/ijms222111924>.
37. Petelska AD, Szeremeta M, Kotyńska J, Niemcunowicz-Janica A. Experimental and Theoretical Approaches to Describing Interactions in Natural Cell Membranes Occurring as a Result of Fatal Alcohol Poisoning. *Membranes (Basel)*. 2021;11(3):189. <http://doi.org/10.3390/membranes11030189>.
38. Наточин ЮВ (ред.). *Патофизиология крови*. СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский диалог»; 2000.
39. Chen X, Huang Y, Liu W, Yuan Z. Membrane surface charge and morphological and mechanical properties of young and old erythrocytes. *Current Applied Physics*. 2007;7(1):e94–e96. <http://doi.org/10.1016/j.cap.2006.11.024>.
40. Muravov A, Tikhomirova I. Role Ca(2+) in mechanisms of the red blood cells microrheological changes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:1017–1038. http://doi.org/10.1007/978-94-007-2888-2_47.
41. Новицкий ВВ, Рязанцева НВ, Степанова ЕА. *Физиология и патофизиология эритроцитов*. Томск: Изд-во ТГУ; 2004. 202 с.
42. Fernandes HP, Cesar CL, Barjas-Castro Mde L. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(4):297–301. <http://doi.org/10.5581/1516-8484.20110080>.
43. Tyulina OV, Prokopenko VD, Boldyrev AA, Johnson P. Erythrocyte and plasma protein modification in alcoholism: a possible role of acetaldehyde. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(5):558–563. <http://doi.org/10.1016/j.bbdis.2006.03.003>.
44. Bulle S, Reddy VD, Padmavathi P, Maturu P, Puvvada PK, Nallanchakravarthula V. Association between alcohol-induced erythrocyte membrane alterations and hemolysis in chronic alcoholic. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;60(1):63–69. <http://doi.org/10.3164/jcbn.16-16>.
45. Patra M, Salonen E, Terama E, Vattulainen I, Fallner R, Lee BW et al. Under the Influence of Alcohol: The Effect of Ethanol and Methanol on Lipid Bilayers. *Biophys J*. 2006;90:1121–1135. <http://doi.org/10.1529/biophysj.105.062364>.
46. Lee SY, Park HJ, Best-Popescu C, Jang S, Park YK. The Effects of Ethanol on the Morphological and Biochemical Properties of Individual Human Red Blood Cells. *PLoS ONE*. 2015;10:e0145327. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0145327>.
47. Welbourn EM, Wilson MT, Yusof A, Metodieva MV, Cooper CE. The mechanism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin attachment to the erythrocyte membrane. *Free Radic Biol Med*. 2017;103:95–106. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.024>.
48. Ebrahimi S, Bagchi P. A computational study of red blood cell deformability effect on hemodynamic alteration in capillary vessel networks. *Sci Rep*. 2022;12(1):4304. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-08357-z>.
49. Rabai M, Dettlerich JA, Wenby RB, Toth K, Meiselman HJ. Effects of ethanol on red blood cell rheological behavior. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;56(2):87–99. <http://doi.org/10.3233/CH-2012-1632>.
50. Palmieri VO, Cicco G, Minerva F, Portincasa P, Grattagliano I, Memeo V, Palasciano G. Red blood cells (RBC) deformability and aggregability: alterations in alcoholism. *Adv Exp Med Biol*. 2006;578:125–131. https://doi.org/10.1007/0-387-29540-2_20.
51. Liu L, Huang S, Xu X, Han J. Study of individual erythrocyte deformability susceptibility to INFeD and ethanol using a microfluidic chip. *Sci Rep*. 2016;6:22929. <http://doi.org/10.1038/srep22929>.
52. Brun JF, Varlet-Marie E, Myzia J, Raynaud de Mauverger E, Pretorius E. Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis. *Metabolites*. 2021;12(1):4. <http://doi.org/10.3390/metabo12010004>.
53. Arendt BM, Ma DW, Simons B, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic and erythrocyte ratios of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(3):334–340. <http://doi.org/10.1139/apnm-2012-0261>.
54. Li Z, Agellon LB, Allen TM, Umeda M, Jewell L, Mason A et al. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. *Cell Metab*. 2006;3(5):321–331. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.03.007>.
55. Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, Schiller J, Joosten I, Brock R et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA Clin*. 2016;5:186–192. <http://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.03.007>.
56. Straface E, Gambardella L, Mattatelli A, Canali E, Boccalini F, Agati L et al. The red blood cell as a gender-associated biomarker in metabolic syndrome: a pilot study. *Int J Cell Biol*. 2011;2011:204157. <http://doi.org/10.1155/2011/204157>.
57. Otogawa K, Kinoshita K, Fujii H, Sakabe M, Shiga R, Nakatani K et al. Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*. 2007;170(3):967–980. <http://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060441>.
58. Elizondo A, Araya J, Rodrigo R, Poniachik J, Csendes A, Maluenda F et al. Polyunsaturated fatty acid pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(1):24–31. <http://doi.org/10.1038/oby.2007.518>.
59. Notarnicola M, Caruso MG, Tutino V, Bonfiglio C, Cozzolongo R, Giannuzzi V et al. Significant decrease of saturation index in erythrocytes membrane from subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):160. <http://doi.org/10.1186/s12944-017-0552-0>.
60. Rose M, Veysey M, Lucock M, Niblett S, King K, Baines S et al. Association between erythrocyte omega-3 polyunsaturated fatty acid levels and fatty liver index in older people is sex dependent. *J Nutr Intermed Metab*. 2016;5:78–85. <http://doi.org/10.1016/j.jnim.2016.04.007>.
61. Amirakali B, Sohrabi MR, Esrafiy A, Jalali M, Gholami A, Hosseinzadeh P et al. Erythrocyte membrane fatty acid profile & serum cytokine levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res*. 2018;147(4):352–360. http://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1065_16.
62. Jacobs S, Jäger S, Jansen E, Peter A, Stefan N, Boeing H et al. Associations of Erythrocyte Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway with Proxies of Liver Fat Accumulation in the EPIC-Potsdam Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127368. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0127368>.
63. Yoo JH, Kang YM, Cho YK, Lee J, Jung CH, Park JY et al. The haemoglobin glycation index is associated with nonalcoholic fatty liver disease in healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):271–277. <http://doi.org/10.1111/cen.14001>.
64. Yu C, Wang L, Xue H, Lin H, Li Y, Chan SO. Association of glycated hemoglobin with the risk of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients without diabetes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(1):58–66. <http://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.08.007>.
65. Chen C, Zhu Z, Mao Y, Xu Y, Du J, Tang X et al. HbA1c may contribute to the development of non-alcoholic fatty liver disease even at normal-range levels. *Biosci Rep*. 2020;40(1):BSR20193996. <http://doi.org/10.1042/BSR20193996>.
66. Srivastava MR, Mahdi F, Mahdi AA, Ahmad S, Chandra A. Biological effects of C-peptide and proinsulin: we jibe together. *Era's J Med Res*. 2019;6(1):103–109. <http://doi.org/10.24041/ejmr.2019.115>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.В. Кручинина, М.Ф. Осипенко, А.В. Белковец, М.В. Паруликова

Написание текста – М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, А.В. Белковец, Э.В. Кручинина

Сбор и обработка материала – М.В. Кручинина, М.В. Паруликова, А.В. Белковец, Э.В. Кручинина

Статистический анализ данных – М.В. Кручинина, Э.В. Кручинина

Редактирование – М.В. Кручинина, М.Ф. Осипенко

Contribution of authors:

Concept and design of the study – Margarita V. Kruchinina, Marina F. Osipenko, Marina V. Parulikova, Anna V. Belkovets

Text writing – Margarita V. Kruchinina, Marina V. Parulikova, Anna V. Belkovets, Elina V. Kruchinina

Collection and processing of material – Margarita V. Kruchinina, Marina V. Parulikova, Anna V. Belkovets, Elina V. Kruchinina

Statistical data analysis – Margarita V. Kruchinina, Elina V. Kruchinina

Editing – Margarita V. Kruchinina, Marina F. Osipenko

Информация об авторах:

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; kruchmargo@yandex.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; ngma@bk.ru

Паруликова Марина Владимировна, преподаватель отдела образования, врач-гастроэнтеролог, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; врач-гастроэнтеролог, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; m_parulikova@mail.ru

Белковец Анна Владимировна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; a_belkovets@bk.ru

Кручинина Элина Владимировна, клинический ординатор, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; elinakruch@yandex.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; kruchmargo@yandex.ru

Marina F. Osipenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; ngma@bk.ru

Marina V. Parulikova, Lecturer of the Department of Education, Gastroenterologist, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Gastroenterologist, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; m_parulikova@mail.ru

Anna V. Belkovets, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Gastroenterology, Head of the Clinic of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; a_belkovets@bk.ru

Elina V. Kruchinina, Clinical Resident, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; elinakruch@yandex.ru

Желчнокаменная болезнь: возможности современной фармакотерапии

О.Н. Минушкин^{1✉}, oleg.minushkin@bk.ru, Л.В. Масловский¹, Т.Б. Топчий^{1,2}, Е.Г. Бурдина³, М.А. Кручинина⁴, Л.И. Чугунникова³

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

² Филиал «Мединцентр» Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 4

³ Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31

⁴ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6

Резюме

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к наиболее распространенным заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), частота ее распространения составляет в среднем 10–15%, что сочетается с большими затратами на ведение больных – диагностика, холецистэктомия (в РФ каждый год производят 500 тыс. таких операций) и фармакотерапия, которая все чаще носит сочетанный характер.

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата гимекромон у пациентов с диспепсической формой ЖКБ.

Материалы и методы. В рамках исследования наблюдались 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин), имеющих камни в желчном пузыре. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 15 больных, получавших гимекромон в суточной дозе 600 мг; 2-я группа – 15 больных, получавших гимекромон в суточной дозе 1200 мг. Длительность терапии составляла 21 день.

Результаты. Достоверно уменьшилась интенсивность всех симптомов ЖКБ к моменту окончания терапии гимекроном у пациентов обеих групп. Отмечалась нормализация характера стула практически у всех больных. Применение гимекромона в дозе 400 мг 3 раза/сут не приводило к послаблению стула, а у пациентов, у которых перед началом лечения наблюдался жидкий стул, гимекромон способствовал нормализации его частоты и характера. У пациентов, получавших гимекромон в дозе 1200 мг/сут, полностью были купированы рвота, позывы к рвоте и отсутствие аппетита, однако достоверных различий в динамике симптомов между больными 1-й и 2-й групп получено не было. Нежелательных явлений, побочных эффектов во время терапии не наблюдали.

Заключение. Терапия оказала благоприятный эффект на симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ и на кишечную дисфункцию (метеоризм, диарею, запор). Отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов по данным опросника GSRS. Отечественный препарат Одекромон эффективен в лечении диспепсической формы ЖКБ.

Ключевые слова: диспепсическая форма желчнокаменной болезни, билиарная диспепсия, заболевания ЖКТ, опросник, качество жизни, гимекромон

Для цитирования: Минушкин ОН, Масловский ЛВ, Топчий ТБ, Бурдина ЕГ, Кручинина МА, Чугунникова ЛИ.

Желчнокаменная болезнь: возможности современной фармакотерапии. *Медицинский совет.* 2024;18(15):95–102.

<https://doi.org/10.21518/ms2024-421>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gallstone disease: current pharmacotherapy options

Oleg N. Minushkin^{1✉}, oleg.minushkin@bk.ru, Leonid V. Maslovskii¹, Tatyana B. Topchiy^{1,2}, Elena G. Burdina³, Marina A. Kruchina⁴, Lyudmila I. Chugunnikova³

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Branch "Medintsentr" of the Main Administration for Service to the Diplomatic Corps; 4, Dobryninskiy Lane, Moscow, 119049, Russia

³ Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia

⁴ Combined Hospital and Outpatient Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 6, Michurinsky Ave., Moscow, 119285, Russia

Abstract

Introduction. Gallstone disease is one of the most common diseases of the digestive system, its prevalence rate averaged to 10–15%, which is associated with high healthcare costs for patient management such as diagnosis, cholecystectomy with over 500 000 operations performed per year in the Russian Federation, and pharmacotherapy, which is increasingly used for the combined treatment.

Aim. To assess the clinical efficacy and safety of hymecromon, a domestic drug, in patients with dyspeptic form of GSD.

Materials and methods. A total of 30 patients (14 men and 16 women) with gallstones in their gallbladders were observed in the study. The patients were divided into 2 groups: Group 1 included 15 patients who received hymecromone at a dose of 600 mg/day; Group 2 included 15 patients who received hymecromone at a dose of 1200 mg/day. The course of therapy was 21 days.

Results. Intensity of all GSD symptoms significantly decreased by the end of hymecromone therapy in patients of both groups. Almost all patients reported a stool normalization. The use of hymecromone at a dose of 400 mg three times a day did not result in loose stools, and in patients who had loose stools before initiation of treatment, hymecromone contributed to the normalization of its frequency and nature. Vomiting, urge to retch and loss of appetite were completely discontinued in patients who received hymecromone at a dose of 1200 mg/day, however, there were no significant differences between Groups 1 and 2 in the changes in symptoms. No adverse events or side effects were observed during therapy.

Conclusion. The therapy had a beneficial effect on upper gastrointestinal symptoms and bowel dysfunction (flatulence, diarrhoea, constipation). A significant improvement in the patients' quality of life based on GSRS questionnaire scores was noted. The domestic drug Odecromon is considered to be effective in the treatment of dyspeptic GSD.

Keywords: dyspeptic GSD, biliary dyspepsia, gastrointestinal diseases, questionnaire, quality of life, hymecromone

For citation: Minushkin ON, Maslovskii LV, Topchiy TB, Burdina EG, Kruchinina MA, Chugunnikova LI. Gallstone disease: current pharmacotherapy options. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-421>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [1]. В зависимости от агрессивности факторов, образующих камни, размеров камней и функциональной активности желчного пузыря (ЖП), протоков и сфинктеров формируется тот или иной клинический тип (вариант) болезни [2].

Результаты отечественных эпидемиологических исследований по распространенности ЖКБ свидетельствуют о том, что ее распространенность составляет 10–15% среди взрослого населения. При этом частота ее возрастает у лиц молодого возраста и даже детей [3]. Выделяют следующие клинические формы ЖКБ:

1. Бессимптомная форма. Встречается у 60–80% больных с камнями в ЖП и у 10–20% с камнями в желчных протоках. Желчные камни при этой форме являются случайной находкой при обследовании по поводу других заболеваний. Период латентного камненосительства в среднем может продолжаться до 10–15 лет.

2. Болевая форма с типичными желчными коликами. В общей популяции больных ЖКБ встречается в 7–10% случаев. Проявляется внезапно возникающими и обычно периодически повторяющимися болевыми приступами печеночной (желчной) колики (ПК). Приступ обычно провоцируется погрешностями в диете или физической нагрузкой, иногда развивается без видимых причин. Механизм возникновения ПК чаще всего связан с нарушением желчеоттока из ЖП (спазм пузырного протока, обтурация его камнем, слизью) или нарушением отхождения желчи по общему желчному протоку (спазм сфинктера Одди, обтурация его камнем, прохождение камня по общему желчному протоку). По данным хирургических стационаров, эта форма считается наиболее частым проявлением холелитиаза.

3. Диспепсическая форма. Частота колеблется в широких пределах (30–80%) и зависит от тщательности собранного анамнеза. Для этой формы характерен так называемый «синдром правого подреберья» в виде чувства тяжести, связанного или не связанного с приемами пищи. Треть больных жалуются на ощущение горечи во рту.

4. Форма, протекающая под маской других заболеваний:

■ Стенокардическая форма. Впервые описана как холецистокардиальный синдром в 1875 г. С.П. Боткиным. При этой форме болезни боли в виде ПК распространяются на область сердца, провоцируя приступ стенокардии. Обычно после холецистэктомии приступы стенокардии исчезают.

■ Триада Сейнта. Сочетание ЖКБ с диафрагмальной грыжей и дивертикулезом толстой кишки, описанная Ch.E.M. Saint в 1948 г. Патогенетическая связь компонентов триады не ясна, возможно речь идет о генетическом дефекте [1, 2, 4, 5].

Основным способом лечения является хирургический. Однако существенная часть больных ЖКБ (латентная и диспепсическая формы) отказываются от оперативного лечения, и им проводится терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Анализ результатов лечения препаратами УДХК больных ЖКБ показал, что полное растворение конкрементов в различные сроки произошло у 77 из 210 больных (36%), а частичное – у 55 (26%). По нашим данным, более эффективно растворение мелких (до 55 мм) камней (71,5%). В целом факторы, затрудняющие данную клиническую ситуацию, – это большая продолжительность лечения, его высокая стоимость и достаточно низкая комплаентность пациентов [1, 2, 6, 7].

Применение спазмолитиков у пациентов с ЖКБ, в том числе для купирования диспепсических явлений, часто сопутствующих ЖКБ, входит в клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации [3]. Из группы миотропных спазмолитиков (табл. 1) только гимекромон обладает высокоселективным действием в отношении билиарного тракта: расслабляет гладкую мускулатуру сфинктера Одди (СО), сфинктера Люткенса,

● **Таблица 1.** Зоны распространения спазмолитического эффекта и выбор препарата

● **Table 1.** Areas of antispasmodic effect and choice of drug

Зоны действия	Но-шпа	Папаверин	Бускопан	Мебеверин	Дицетел	Спазмомен	Гимекромон	Тримебутин
Желудок	+++	+	++	—	+	+	—	++
Желчевыводящие пути	+++	+	++	++	++	++	++	++
Сфинктер Одди	+++	+	++	+	++	++	++++	++
Кишечник	+++	++	+	+++	++	++	—	+++
Мочевыводящие пути	+++	+	±	—	±	±	—	—
Матка	++	+	—	—	—	—	—	—
Сосуды	+	++	—	—	—	—	—	—

желчных протоков, в частности общего желчного протока, снижает внутрипросветное давление, на уровне СО – снижает базальное давление, пролонгирует время открытия СО, тем самым увеличивает пассаж желчи по желчевыводящим путям [8–10].

Результаты проведенных ранее исследований показали эффективность гимекромона у больных диспепсической формой ЖКБ [11, 12]. Двух-трехнедельный курс лечения приводил к уменьшению / исчезновению диспепсического синдрома в течение 3–5 дней и болевого синдрома – в течение 7–10 дней. По мнению авторов, эффект лечения связан с нормализацией тонуса СО и отсутствием влияния препарата на сократительную способность ЖП. Эффект купирования симптомов кишечной диспепсии (КД) (вздутия кишечника, нарушения его работы) в значительной мере связан со стимуляцией холереза, восполнением билиарной недостаточности и восстановлением переваривания жиров. Было подчеркнуто, что, восстанавливая моторику ЖП, гимекромон не провоцирует желчную колику, т. к. не способствует сокращению ЖП. Это позволяет использовать препарат у лиц с наличием камней в ЖП [1, 13–15].

Таким образом, применение желчегонного препарата Одекромон (гимекромон) с высокоселективным спазмолитическим действием в отношении билиарного тракта при ЖКБ может оказаться полезным и оправданным, что и было изучено в данном исследовании.

ЖКБ рассматривается как полиэтиологическое заболевание. Так как ведущим фактором в этом плане является наследственность, то появляется возможность сформировать группу(-ы) больных, программа обследования которых направлена на выявление камней [1, 16, 17].

По составу основного компонента камней выделяют:

- Холестериновые.
- Пигментные (черные и коричневые).
- Смешанные камни.

Рассматривая патогенез образования *холестериновых* камней, выделяют обязательные и способствующие факторы.

А. Обязательные факторы:

- перенасыщение желчи холестерином;
- нарушение баланса между пронуклеирующими и антинуклеирующими компонентами;
- снижение эвакуаторной функции ЖП.

Б. Способствующие факторы: наследственность, пол, возраст, питание, беременность, болезни печени и тонкой кишки, некоторые лекарственные препараты.

Пигментные камни:

■ черные – состоят преимущественно из билирубината кальция, фосфата и карбоната кальция (образование билирубина связано с гемолизом);

■ коричневые – чаще образуются в протоках, состав тот же, что и у черных камней, но с меньшей концентрацией компонентов (что обусловлено движением желчи и протоковой инфекцией).

Камни *смешанного* состава формируются у больных с коморбидной патологией и продолжительным временем их формирования.

Цель исследования – оценка клинической эффективности терапии двумя дозами Одекромона 600 и 1200 мг в сут. у пациентов с диспепсической формой ЖКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была выполнена наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности применения препарата Одекромон в дозе 200/400 мг 3 раза в день у больных с ЖКБ в течение 21 дня.

Задачи исследования:

- Оценка клинической эффективности терапии 2-х доз Одекромона 600 и 1200 мг в сут. по данным индивидуального дневника.
- Сравнение влияния различных доз Одекромона (1200 и 600 мг в сут.) на другие симптомы со стороны ЖКТ по динамике суммы баллов профиля симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS) до и после лечения.
- Оценка качества жизни по данным опросника GSRS до и после лечения.
- Изучение переносимости и безопасности терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная позиция, 1-й визит

В наблюдательную программу отбирались больные ЖКБ, отвечающие критериям включения / невключения.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет с диспепсическим вариантом ЖКБ.

Критерии невключения:

1. Пациенты, которые не могут или не хотят совершить все необходимые визиты к врачу.

2. Пациенты с непроходимостью желчевыводящих путей, почечной и печеночной недостаточностью.

3. Пациенты с тяжелыми формами заболеваний ЖКТ.
4. Беременные и планирующие беременность женщины.
5. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками и принимающие антихоленергические и спазмолитические препараты.

В 3 лечебных учреждениях УД Президента РФ проведено обследование 960 больных по существующей программе: установление камней в ЖП у больных с диспепсической формой ЖКБ. Желчные камни установлены у 226 больных, что составило 24%. Для исследования было отобрано 30 больных (по списку).

Поставленная цель достигалась с использованием:

- изучения индивидуального дневника (протокола);
- сравнения суммы баллов (до и после лечения) с оценкой динамики клинических проявлений, качества жизни (опросник до и после лечения);
- оценки переносимости препарата и возможных побочных эффектов.

Продолжительность лечения – 3 нед. (21 день).

Программа наблюдения. На нулевом визите проводили осмотр пациента и необходимые диагностические исследования. Данные осмотра заносили в индивидуальную регистрационную карту. Исходно проводилось исследование клинического и биохимического (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, амилаза) анализов крови, УЗИ органов брюшной полости. На первом визите пациенту назначали Одекромон в дозе 600 или 1200 мг в сут. До и после курса терапии оценивали выраженность симптомов по данным индивидуального дневника, уровень качества жизни (опросник GSRS) и профиль симптомов желудочно-кишечных расстройств (опросник GIS).

Статистическая обработка. Для сравнения результатов в 2 группах для непрерывных переменных использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок; для изучения статистической связи между схемой лечения и всех номинальных переменных – частотный анализ сравнения долей (процентов) посредством точного критерия Фишера. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу проводили с использованием статистического пакета Statistika 10.

Общие данные (исходные) – первый визит

В исследование включено 30 больных, мужчин – 14, женщин – 16. Средний возраст $48,5 \pm 15,7$ года, средний индекс массы тела $24,6 \pm 4,8$.

Характеристика камней: единичные (до 3 образований) – у 9 больных, множественные (более 3 образований) – у 21 больного.

Больные были разделены на 2 группы. 1-я – 15 больных, получавших Одекромон в суточной дозе 600 мг; 2-я группа – 15 больных, получавших Одекромон в суточной дозе 1200 мг.

Оценка клинической эффективности лечения (2-й визит)

На протяжении всего курса терапии пациенты ежедневно оценивали симптомы в баллах в индивидуальном дневнике по следующим градациям: 1 балл – симптом отсутствует; 2 балла – выраженность симптома слабая (можно не замечать, если не думать); 3 балла – выраженность симптома умеренная (не удается не замечать, но не

нарушает дневную активность или сон); 4 балла – выраженность симптома сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 баллов – выраженность симптома очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон, требуется отдых). Результаты изучения клинической эффективности 2 доз Одекромона по данным индивидуального дневника представлены в *табл. 2*.

1. Как видно из представленных в *табл. 2* данных, зафиксировано достоверное уменьшение интенсивности всех симптомов к моменту окончания терапии Одекромон у пациентов 1-й и 2-й групп. Достоверных различий по динамике интенсивности симптомов и срокам их купирования у больных 1-й и 2-й групп получено не было. Отмечалась нормализация характера стула практически у всех больных обеих групп. Следует отметить, что применение Одекромона в дозе 400 мг 3 раза в сут. не приводило к послаблению стула, а у тех пациентов, у которых перед началом лечения наблюдался жидкий стул, Одекромон способствовал нормализации его частоты и характера.

2. Сравнение влияния различных доз Одекромона (1200 и 600 мг в сут.) на симптомы со стороны ЖКТ по динамике суммы баллов профиля симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS) до и после лечения до и после курса терапии пациенты оценивали профиль симптомов желудочно-кишечных расстройств в баллах по шкале GIS. Выраженность симптомов оценивали следующим образом: 0 баллов – симптом отсутствует; 1 балл – слабое проявление симптома; 2 балла – умеренное проявление симптома; 3 балла – сильное проявление симптома; 4 балла – очень сильное проявление симптома. После оценки каждого симптома вычислялась сумма баллов. После получения суммы баллов проводилась общая оценка выраженности симптомов, представленная в *табл. 3*.

Представленные данные указывают на достоверное уменьшение интенсивности симптомов у пациентов обеих групп. Обращает на себя внимание полное купирование таких симптомов, как рвота, позывы к рвоте и отсутствие аппетита у пациентов, получавших Одекромон в дозе 1200 мг в сут., однако достоверных различий в динамике симптомов между больными 1-й и 2-й групп получено не было.

3. Оценка качества жизни по данным опросника GSRS до и после лечения.

Опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) используется для оценки качества жизни больных желудочно-кишечными заболеваниями. Опросник состоит из 15 вопросов, каждый оценивает симптом по 7-балльной шкале: 1 балл – симптом не беспокоил; 2 балла – почти не беспокоил; 3 балла – немного беспокоил; 4 балла – беспокоил умеренно; 5 баллов – беспокоил значительно; 6 баллов – беспокоил сильно; 7 баллов – беспокоил очень сильно. Вопросы преобразуются в 5 шкал:

1. Абдоминальная боль.
2. Рефлюкс-синдром.
3. Диарейный синдром.
4. Диспепсический синдром.
5. Синдром запоров.
6. Шкала суммарного измерения.

● **Таблица 2.** Результаты изучения выраженности симптомов до и после лечения в исследуемых группах по данным индивидуального дневника

● **Table 2.** Results of the assessment of symptom severity before and after treatment in the study groups using the individual diary data

Симптомы	1-я группа (600 мг/сут), n=15			2-я группа (1200 мг/сут), n=15		
	До лечения	После лечения	День купирования	До лечения	После лечения	День купирования
Боли в правом подреберье / эпигастрии, баллы	3,0 ± 1,1	1,0*	10,0 ± 5,3	3,1 ± 1,6	1,1 ± 0,3*	12,1 ± 5,7
Чувство горечи во рту, баллы	2,1 ± 1,2	1,0*	9,7 ± 4,7	2,6 ± 1,8	1,0*	15,0 ± 3,9
Отрыжка, баллы	2,1 ± 1,4	1,1 ± 0,4*	14,6 ± 3,0	2,6 ± 1,7	1,1 ± 0,3*	13,4 ± 4,3
Тошнота, баллы	2,0 ± 1,1	1,1 ± 0,3*	11,0 ± 3,9	2,6 ± 1,5	1,0*	10,3 ± 6,4
Чувство быстрого насыщения, баллы	2,4 ± 1,1	1,2 ± 0,4*	11,0 ± 4,7	2,9 ± 1,7	1,1 ± 0,4*	13,3 ± 6,0
Метеоризм, баллы	2,2 ± 0,9	1,1 ± 0,4*	11,9 ± 4,7	2,5 ± 1,8	1,1 ± 0,3*	15,1 ± 5,4
Тяжесть в правом подреберье, баллы	2,7 ± 1,3	1,1 ± 0,4*	9,8 ± 4,6	3,5 ± 1,2	1,1 ± 0,4*	11,5 ± 5,3
Частота стула (в день)	1,5 ± 1,1	1,0	-	2,2 ± 1,7	1,1 ± 0,3*	-
Характер стула, (п%): твердый	2 (13,3)	-	-	-	-	-
оформленный	10 (66,7)	14 (93,3)	-	8 (53,3)	14 (93,3)	-
п/оформленный	1	1 (6,7)	-	5 (33,3)	1 (6,7)	-
кашицеобразный	1	-	-	1 (6,7)	-	-
жидкий	1	-	-	1 (6,7)	-	-

Примечание. * Различия по сравнению с исходными показателями достоверны ($p < 0,05$).

Показатели шкал меняются в зависимости от выраженности симптомов, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ. Результаты изучения представлены в *табл. 4*.

Представленные данные говорят о достоверном уменьшении интенсивности симптомов по всем 5 изучаемым шкалам у пациентов обеих групп и улучшении качества жизни. Различий между пациентами 1-й и 2-й групп не выявлено, фиксируется одинаковая положительная динамика.

4. Изучение безопасности терапии.

Изучение безопасности терапии основано на выявлении нежелательных явлений и динамике клинического и биохимического показателей крови. Нежелательных явлений, побочных эффектов на протяжении всего курса терапии не наблюдали. Динамика гематологических показателей представлена в *табл. 5*.

Как видно из *табл. 5*, изучаемые показатели находились в пределах нормальных значений и после завершения терапии не претерпевали каких-либо достоверных изменений, что говорит о безопасности проводимой терапии в обеих дозах.

5. Изучение общей эффективности и удовлетворенности пациента лечением.

Удовлетворенность пациента лечением оценивали по 5 градациям:

- 1) полностью удовлетворен,
- 2) скорее удовлетворен,
- 3) отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности,
- 4) скорее не удовлетворен,
- 5) полностью не удовлетворен.

● **Таблица 3.** Результаты изучения выраженности симптомов до и после лечения в исследуемых группах по данным профиля симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS)

● **Table 3.** Results of the assessment of symptom severity before and after treatment in the study groups using the gastrointestinal symptom (GIS) profile

Симптомы	1-я группа (600 мг/сут), n=15		2-я группа (1200 мг/сут), n=15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли в эпигастриальной области, баллы	2,3 ± 1,2	0,6 ± 0,8*	2,1 ± 1,7	0,8 ± 0,9*
Тошнота, баллы	1,5 ± 1,3	0,3 ± 0,5*	1,4 ± 1,1	0,1 ± 0,4*
Позывы к рвоте, баллы	0,5 ± 0,6	0,06 ± 0,3*	0,4 ± 0,5	0*
Рвота, баллы	0,4 ± 0,5	0,06 ± 0,3*	0,07 ± 0,3	0*
Ощущение переполнения, баллы	2,1 ± 1,3	0,8 ± 0,8*	1,9 ± 1,2	0,8 ± 0,9*
Желудочные колики, баллы	1,1 ± 1,1	0,06 ± 0,3*	1,1 ± 1,2	0,07 ± 0,3*
Раннее насыщение, баллы	1,9 ± 1,2	0,6 ± 0,6*	2,1 ± 1,4	0,4 ± 0,6*
Отсутствие аппетита, баллы	0,5 ± 0,7	0,06 ± 0,3* T2,8	0,07 ± 0,3	0
Изжога или отрыжка кислым, баллы	0,9 ± 1,0	0,3 ± 0,6	0,9 ± 1,1	0,1 ± 0,4*
Чувство дискомфорта за грудиной, баллы	0,9 ± 1,1	0,2 ± 0,6*	1,0 ± 1,2	0,1 ± 0,4*
Сумма баллов	11,8 ± 7,9	2,7 ± 3,0*	11,1 ± 7,5	2,5 ± 3,2*

Примечание. * Различия по сравнению с исходными показателями достоверны ($p < 0,05$).

● **Таблица 4.** Результаты изучения качества жизни до и после лечения в исследуемых группах по данным опросника GSRS
 ● **Table 4.** Results of the assessment of the quality of life before and after treatment in the study groups using the GSRS questionnaire scores

Симптомы	1-я группа (600 мг/сут), n = 15		2-я группа (1200 мг/сут), n = 15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Абдоминальная боль, баллы	5,4 ± 1,7	2,6 ± 0,8*	5,9 ± 3,0	2,8 ± 1,2*
Рефлюкс-синдром, баллы	6,3 ± 3,5	4,1 ± 1,3*	7,4 ± 3,7	3,9 ± 1,2*
Диарейный синдром, баллы	5,2 ± 3,4	3,6 ± 1,2*	6,3 ± 4,6	3,7 ± 1,5*
Диспепсический синдром, баллы	10,8 ± 4,7	5,9 ± 1,8*	11,5 ± 4,9	5,9 ± 1,7*
Синдром запоров	4,1 ± 1,9	3,1 ± 0,3*	5,5 ± 4,2	3,4 ± 0,8*
Шкала суммарного измерения, баллы	32,0 ± 11,8	19,1 ± 4,5*	36,7 ± 17,5	19,4 ± 4,9*

Примечание. * Различия по сравнению с исходными показателями достоверны (p < 0,05).

● **Таблица 5.** Динамика показателей клинического и биохимического анализов крови у больных изучаемых групп

● **Table 5.** Changes in clinical and biochemical blood test results in patients of the study groups

Показатель	1-я группа (600 мг/сут), n = 15		2-я группа (1200 мг/сут), n = 15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ (Ед/л)	25,1 ± 8,9	22,5 ± 8,5	31,1 ± 14,2	27,8 ± 13,1
АСТ (Ед/л)	24,1 ± 6,6	23,2 ± 7,6	26,5 ± 9,0	25,2 ± 5,8
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	99,1 ± 33,6	85,5 ± 20,1	101,5 ± 40,9	103,6 ± 33,1
Билирубин (мкмоль/л)	15,7 ± 6,0	15,7 ± 4,5	17,7 ± 7,5	14,7 ± 5,8
Амилаза (Ед/л)	69,8 ± 32,3	57,0 ± 29,5	60,7 ± 33,0	60,2 ± 27,4
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,6 ± 0,5	4,2 ± 1,2	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,4
Гемоглобин (г/л)	140,0 ± 14,7	138,4 ± 10,7	144,0 ± 12,7	140,9 ± 11,7
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	7,6 ± 3,2	8,4 ± 4,1	6,9 ± 3,4	9,1 ± 4,8
СОЭ (мм/час)	8,5 ± 7,8	7,7 ± 4,2	10,2 ± 10,4	8,7 ± 9,7

● **Таблица 6.** Оценка общей эффективности, переносимости и удовлетворенности пациента лечением

● **Table 6.** Assessment of the overall efficacy, tolerance and patient satisfaction with treatment

Показатель	1-я группа (n, %)	2-я группа (n, %)
Отличная эффективность	12 (80)	9 (60)
Хорошая эффективность	3 (20)	5 (33,3)
Удовлетворительная эффективность	-	1 (6,7)
Отличная переносимость	15 (100)	11 (73,3)
Хорошая переносимость	-	4 (26,7)
Полностью удовлетворен	14 (93,3)	9 (60)
Скорее удовлетворен	1 (6,7)	6 (40)

Результаты представлены в табл. 6.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности Одекромона в лечении больных диспепсическим вариантом ЖКБ (отличная и хорошая эффективность отмечена в 93,3% случаев). У всех пациентов переносимость была отличной и хорошей, 23 пациента (76,7%) были полностью удовлетворены лечением и 7 (23,3%) – скорее удовлетворены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдательной программы свидетельствуют о высокой эффективности Одекромона в лечении больных диспепсическим вариантом ЖКБ. Это подтверждается динамикой симптомов по данным индивидуального дневника, по данным профиля симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS). Наблюдается достоверное улучшение качества жизни пациентов по данным опросника GSRS. Обращает внимание тот факт, что проведение терапии оказывало благоприятный эффект как на симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, так и на кишечную дисфункцию (метеоризм, диарею, запор). При этом применение Одекромона в дозе 1200 мг способствовало полному купированию таких симптомов диспепсии, как рвота, позывы к рвоте и отсутствие аппетита и нормализации частоты и характера стула у пациентов с исходно жидким стулом.

Лечение хорошо переносилось, не вызывая побочных эффектов и изменений в клиническом и биохимическом анализах крови. Практически все пациенты были полностью удовлетворены проводимой терапией.

Сравнение 2-х доз препарата – 600 и 1200 мг/сут – не показало каких-либо статистически значимых различий как в эффективности и переносимости, так и удовлетворенности пациентов лечением. Это свидетельствует о том, что начальной дозой препарата может быть доза 200 мг 3 раза в день, однако при недостаточном эффекте возможно ее удвоение без риска развития побочных эффектов.

Лечение Одекромоном 30 больных ЖКБ в течение 3-х недель разными суточными дозами препарата (600 и 1200 мг) способствовало купированию болей и диспепсии у 93,3% больных диспепсической формой ЖКБ. Существенной зависимости от использованных доз не зарегистрировано; побочных эффектов не было. Подобный результат лечения соответствует требованиям и рекомендациям Рим IV [18–20].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что отечественный препарат Одекромон эффективен в лечении диспепсической формы ЖКБ, его общая эффективность не уступает референтному препарату Одестон, эффективность которого мы оценивали ранее [8], и может быть рекомендован к использованию, в том числе у пациентов с диспепсической формой ЖКБ.



Поступила / Received 20.08.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2024
 Принята в печать / Accepted 09.09.2024

Список литературы / References

- Ильченко АА. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис; 2004. 199 с.
- Минушкин ОН. Одестон в лечении больных билиарной дисфункцией. *Фарматека*. 2010;(2):61–65. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7720?ysclid=m1khgjajvt577293900>. Minushkin ON. Odeston in the treatment of patients with biliary dysfunction. *Farimateka*. 2010;(2):61–65. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7720?ysclid=m1khgjajvt577293900>.
- Харитонов ЛА. Место холеспазмолитиков в консервативной терапии заболеваний билиарного тракта у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;173(1):111–120. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120>. Kharitonova LA. The place of cholelasmolytics in the conservative treatment of diseases of the biliary tract in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Баранская ЕК, Охлобыстин АВ, Шульпекова ЮО, Трухманов АС и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>. Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya YeK, Okhlobystin AV, Shulpekova YuO, Trukhmanov AS et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.
- Охлобыстин АВ, Уфимцева АК. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(5):66–74. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-5-66-74>. Okhlobystin AV, Ufimtseva AK. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(5):66–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-5-66-74>.
- Маев ИВ, Бордин ДС, Ильчишина ТА, Кучерявый ЮА. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей. *Медицинский совет*. 2021;(15):122–134. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>. Maev IV, Bordin DS, Ilchishina TA, Kucheryavyy YA. The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(15):122–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-122-134>.
- Селиванова ГБ, Потешкина НГ. Современные принципы терапии дисфункциональных расстройств билиарного тракта. *Лечебное дело*. 2015;(1):55–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/udomeb>. Selivanova GB, Poteshkina NG. Modern approaches to the treatment of biliary tract disorders. *Lechebnoe Delo*. 2015;(1):55–60. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/udomeb>.
- Минушкин ОН. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;(1):11–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zaenuh>. Minushkin ON. Biliary dysfunction, choice of antispasmodic. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2013;(1):11–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zaenuh>.
- Минушкин ОН. Билиарная дисфункция: определение, диагностика, лечение. Современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2015;(17):88–95. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/432>. Minushkin ON. Biliary dysfunction: definition, diagnosis and treatment. A modern view of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(17):88–95. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/432>.
- Барышникова НВ, Соусова ЯВ. Эффективность монотерапии Гимекроном-С3 в лечении пациентов с различной патологией билиарного тракта. *Медицинский алфавит*. 2021;(40):14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-14-20>. Baryshnikova NV, Sousova YaV. Effectiveness of hymecromone monotherapy in treatment of patients with various pathologies of biliary tract. *Medical Alphabet*. 2021;(40):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-40-14-20>.
- Минушкин ОН. Применение препарата Одестон (гимекромон) в клинической практике. М.; 2014.
- Насонова СВ, Цветкова ЛИ. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000;(3):87–90. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=44103>. Nasonova SV, Tsvetkova LI. Experience of using Odeston in the treatment of chronic diseases of the gallbladder and biliary tract. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2000;(3):87–90. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=44103>.
- Плотникова ЕЮ. Известный и неизвестный гимекромон. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):324–330. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.5.202877>. Plotnikova EY. Known and unknown hymecromone: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):324–330. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.5.202877>.
- Скворцов ВВ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ. Возможности современной фармакотерапии у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2023;17(18):52–58. <https://doi.org/10.21518/ms2023-344>. Skvortsov VV, Kolomytsev VV, Goryunova LV. Possibilities of modern pharmacotherapy in patients with dysfunction of the sphincter of Oddi. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-344>.
- Пахомова ИГ. На приеме пациент с функциональным билиарным расстройством. Особенности терапевтической коррекции. *РМЖ*. 2022;(3):13–19. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Na_prieme_pacient_sfunkcionalnym_biliarnym_rasstroystvom_Osobennosti_terapevticheskoy_korrekcii/. Pakhomova IG. A patient with functional biliary disorder. Specificity of therapeutic management. *RMJ*. 2022;(3):13–19. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Na_prieme_pacient_sfunkcionalnym_biliarnym_rasstroystvom_Osobennosti_terapevticheskoy_korrekcii/.
- Ильченко АА. Дисфункции билиарного тракта: диагностика и коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2011;(1):28–33. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/4966?ysclid=m1ki7771c8260072786>. Il'chenko AA. Dysfunctions of the biliary tract: diagnostics and correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2011;(1):28–33. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/4966?ysclid=m1ki7771c8260072786>.
- Орешко ЛС, Ситкин СИ, Селиверстов ПВ, Орешко АЮ, Соловьева ЕА, Журавлева МС и др. Особенности функциональных нарушений гастроудоденобилиарной системы у больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(11):50–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wiehqh>. Oreshko LS, Sitkin SI, Seliverstov PV, Oreshko AU, Solovieva EA, Zhuravleva MS et al. Features of functional disorders gastroduodenobiliary system in patients with celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(11):50–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wiehqh>.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Немцов ЛМ. Фармакотерапия функциональных расстройств билиарного тракта. *Вестник фармации*. 2014;(4):86–100. Режим доступа: <https://core.ac.uk/download/pdf/53876012.pdf>. Nemtsov LM. Pharmacotherapy of functional disorders of biliary tract. *Vestnik Farmatsii*. 2014;(4):86–100. (In Russ.) Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/53876012.pdf>.
- Селезнева ЭЯ. Коррекция функционального билиарного расстройства – реальная профилактика холелитиаза. *Фарматека*. 2019;26(2):93–96. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.93-96>. Selezneva EYa. Correction of functional biliary disorder – real prevention of cholelithiasis. *Farimateka*. 2019;26(2):93–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.93-96>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Минушкин

Концепция и дизайн исследования – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Написание текста – О.Н. Минушкин

Сбор и обработка материала – Т.П. Топчий, Е.Г. Бурдина, М.А. Кручинина, Л.И. Чугунникова

Обзор литературы – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский

Анализ материала – О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, Т.П. Топчий, Е.Г. Бурдина, М.А. Кручинина, Л.И. Чугунникова

Статистическая обработка – Л.В. Масловский

Редактирование – О.Н. Минушкин

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Минушкин

Contribution of authors:

Concept of the article – **Oleg N. Minushkin**

Study concept and design – **Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii**

Text development – **Oleg N. Minushkin**

Collection and processing of material – **Tatyana B. Topchiy, Elena G. Burdina, Marina A. Kruchinina, Lyudmila I. Chugunnikova**

Literature review – **Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii**

Material analysis – **Oleg N. Minushkin, Leonid V. Maslovskii, Tatyana B. Topchiy, Elena G. Burdina, Marina A. Kruchinina, Lyudmila I. Chugunnikova**

Statistical processing – **Leonid V. Maslovskii**

Editing – **Oleg N. Minushkin**

Approval of the final version of the article – **Oleg N. Minushkin**

Информация об авторах:

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

Масловский Леонид Витальевич, д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Топчий Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; врач-гастроэнтеролог, Филиал «Мединцентр» Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-4491-881X>; tantop@mail.ru

Бурдина Елена Григорьевна, д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии, Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31; bourd@mail.ru

Кручинина Марина Анатольевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 119285, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 6; kruchinina@fgu-obp.ru

Чугунникова Людмила Ивановна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии, Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31; Luda4ug@mail.ru

Information about the authors:

Oleg N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>; oleg.minushkin@bk.ru

Leonid V. Maslovskii, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5111-8127>; lemas3@yandex.ru

Tatyana B. Topchiy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Gastroenterologist, Branch "Med-intsentr" of the Main Administration for Service to the Diplomatic Corps; 4, Dobryninskiy Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4491-881X>; tantop@mail.ru

Elena G. Burdina, Head of Department of Gastroenterology, Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia; bourd@mail.ru

Marina A. Kruchinina, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Combined Hospital and Outpatient Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 6, Michurinsky Ave., Moscow, 119285, Russia; kruchinina@fgu-obp.ru

Lyudmila I. Chugunnikova, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Polyclinic No. 3 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 31, Grokholskiy Lane, Moscow, 129090, Russia; Luda4ug@mail.ru

Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с циррозом печени

М.Р. Саркарова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, medsar88@mail.ru

М.В. Маевская^{1,2}, <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, ул. Площадь Ленина, д. 1

Резюме

Введение. Поиск маркеров, отражающих иммунные нарушения, и их вклад в прогрессирование цирроза печени (ЦП) является весьма актуальным.

Цель. Изучить возможность использования показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора развития синдрома системного воспалительного ответа 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 – пациенты с ЦП класса А по Чайлд – Пью (n = 24); 2-я – пациенты с ЦП класса В и С по Чайлд – Пью (n = 201) и 3-я – здоровые лица (n = 50). Проанализирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (ОНЛ) в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и летального исхода у пациентов с ЦП.

Результаты. У пациентов с ЦП отмечались статистически значимо большие значения ОНЛ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Показатель ОНЛ – независимый фактор риска и статистически значимый предиктор развития ССВО у пациентов с ЦП. Значение ОНЛ $> 3,59$ характеризовалось чувствительностью 0,38 [95% ДИ: 0,28; 0,48] и специфичностью 0,93 [95% ДИ: 0,87; 0,97]. ОНЛ 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 3,59 повышает риск развития ССВО у пациентов с ЦП, а значение ОНЛ более 4,5 – риск развития летального исхода.

Ключевые слова: системное воспаление, смертность, терминальная стадия хронических заболеваний печени, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, синдром системного воспалительного ответа, прогноз

Для цитирования: Саркарова МР, Маевская МВ. Прогностическое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с циррозом печени. *Медицинский совет.* 2024;18(15):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-337>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the development of systemic inflammatory response syndrome and death in patients with liver cirrhosis

Medina R. Sarkarova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7263-2881>, medsar88@mail.ru

Marina V. Maevskaya^{1,2}, <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 St., Makhachkala, 367000, Russia

Abstract

Introduction. The search for markers reflecting immune disorders and their contribution to the progression of liver cirrhosis (LC) is very relevant.

Aim. To study the possibility of using the “neutrophil to lymphocyte ratio” indicator as a predictor of the development of systemic inflammatory response syndrome and death.

Materials and methods. For a retrospective clinical study, 225 case histories of patients with cirrhosis were selected from 2008 to 2018. Three groups were formed from them: group 1: patients with cirrhosis class A according to Child – Pugh (n = 24); group 2: patients with cirrhosis class B and C according to Child – Pugh (n = 201) and group 3: healthy individuals (n = 50). The prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) indicator in the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death in patients with cirrhosis was analyzed.

Results. Patients with LC had statistically significantly higher values of NLR compared to healthy individuals ($p < 0.001$). The NLR indicator is an independent risk factor and a statistically significant predictor of the development of SIRS in patients with LC. A NLR value > 3.59 had a sensitivity of 0.38 [95% CI: 0.28; 0.48] and specificity 0.93 [95% CI: 0.87; 0.97]. NLR 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 3.59 increases the risk of developing SIRS in patients with cirrhosis, and an NLR value of more than 4.5 increases the risk of death.

Keywords: systemic inflammation, mortality, end-stage chronic liver disease, index of ratio of neutrophils to lymphocytes, systemic inflammatory response syndrome, prognosis

For citation: Sarkarova MR, Maevskaya MV. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in the development of systemic inflammatory response syndrome and death in patients with liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-337>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) и его осложнения играют важную роль в структуре смертности в России среди заболеваний органов пищеварения. Естественное течение ЦП характеризуется двумя стадиями: компенсированной и декомпенсированной. Продолжительность жизни пациентов с компенсированным ЦП в среднем составляет > 12 лет, после первого эпизода декомпенсации она резко ухудшается и составляет 1–4 года, а само заболевание характеризуется прогрессирующим течением с присоединением новых осложнений или отягощенным течением уже существующих [1]. Термин «иммунная дисфункция, ассоциированная с циррозом печени» включает в себя два основных патологических состояния: иммунодефицит, обусловленный нарушением ответной реакции на патогены на уровне как врожденного, так и приобретенного иммунитета, и системное воспаление как следствие постоянной и неадекватной стимуляции клеток иммунной системы [2]. Системное воспаление клинически реализуется через синдром системного воспалительного ответа, который имеет определенные диагностические критерии [3]. По мере прогрессирования ЦП его течение осложняется нарастанием ассоциированной с ним иммунной дисфункции, что делает больного более восприимчивым к бактериальной инфекции, а также способствует прогрессированию заболевания и развитию неблагоприятных исходов [3–5]. Современные клинко-прогностические шкалы, такие как Чайлд – Пью и MELD, не учитывают вклад иммунной дисфункции и связанных с ней инфекционных осложнений в клиническое течение ЦП и его исход. Простые и доступные прогностические модели оценки степени выраженности и стадии иммунной дисрегуляции были бы очень полезны в клинической практике. Одной из таких моделей может служить показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» – простой и доступный в повседневной клинической практике параметр, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета [6–8]. Данный показатель вычисляется путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Ранее в ряде исследований была продемонстрирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии краткосрочной, среднесрочной

и долгосрочной летальности у пациентов с декомпенсированным ЦП [9–12]. В частности, в исследовании В. Лунькова и др. было установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП [7]. В некоторых исследованиях доказана прогностическая ценность данного показателя в развитии летального исхода у пациентов, у которых развилась острая печеночная недостаточность на фоне хронической [13–17]. Нами изучена прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» как фактор риска развития синдрома системного воспалительного ответа в ассоциации с жизненным прогнозом у пациентов с ЦП.

Цель – оценить прогностическую значимость показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа и внутригоспитальной летальности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из электронной базы данных отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко и архива гастроэнтерологического отделения Республиканской клинической больницы имени 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) пациенты с компенсированным ЦП класса А по Чайлд – Пью ($n = 24$); 2) пациенты с декомпенсированным ЦП классов В и С по Чайлд – Пью ($n = 201$). Также сформирована 3-я группа из 50 ($n = 50$) практически здоровых лиц для расчета среднего значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» у практически здоровых лиц. Диагноз ЦП всем пациентам был установлен на основании принятых в клинической практике критериев: признаки портальной гипертензии и печеночной недостаточности [18, 19]. Стадия и тяжесть ЦП оценивалась по шкале Чайлд – Пью: класс А – 5–6 баллов, класс В – 7–9 баллов, класс С – 10–15 баллов, а также по шкале MELD [18, 19]. Диагноз синдрома системного воспалительного ответа

был выставлен на основании не менее 2 критериев из следующих 4: температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧДД > 20 в минуту (или $\text{PCO}_2 < 32$ мм рт. ст.), ЧСС > 90 ударов в минуту и уровень лейкоцитов > 12 или < 4 тыс/мкл (или $> 10\%$ незрелых лейкоцитов) [20]. Диагноз таких клинических осложнений ЦП, как асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ), инфекционные осложнения (инфекция дыхательных путей, мочевого пузыря, инфекция мягких тканей, спонтанный бактериальный перитонит), гидроторакс, желтуха, периферические отеки, тромбоз воротной вены, выставлен на основании общепринятых в клинической практике критериев [19, 21–26]. Показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» рассчитывался путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов периферической крови. Летальный исход включал оценку госпитальной смертности (до 28 дней нахождения в стационаре). Проведен сравнительный анализ трех групп по полу, возрасту, уровню лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам», а у пациентов с ЦП – дополнительно по этиологии, тяжести ЦП, наличию осложнений. Проанализирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа. Определен пороговый уровень показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам», определяющий риск развития синдрома системного воспалительного ответа. Изучено, служит ли показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа. Проанализирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» 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). Описательные статистики для количественных переменных без выраженной асимметрии условных выборочных распределений представлены в виде среднего (\pm стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й выборочные квартили), для количественных переменных с выраженной асимметрией (абсолютное значение коэффициента асимметрии $> 1,96$) – в виде медианы (1-й и 3-й выборочные квартили). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера (в т. ч. с поправкой Холма при множественных попарных сравнениях), при сравнении двух независимых групп в отношении количественных переменных использовался тест Манна – Уитни, при сравнении трех групп – тест Краскела – Уоллиса и тест Данна с поправкой Холма при проведении попарных *post-hoc* сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости и размера ассоциации (отношение шансов с соответствующим 95% ДИ)

показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (после проведения \log_2 -трансформации) с бинарными исходами использовались логистические регрессионные модели. Кроме того, для оценки прогностических характеристик показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в отношении бинарных исходов вычислялись АУС, пороговое значение с использованием J-статистики Юдена и соответствующая данному значению чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Для отбора предикторов в многофакторную модель осуществлялся пошаговый отбор на основании информационного критерия Акаике (AIC). В качестве характеристик качества модели использовались псевдо- R^2 Найджелкерке и АУС (С-индекс). Для оценки оптимального порогового значения предсказанной вероятности использовалась J-статистика Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов. Медианная оценка по шкале Чайлд – Пью среди пациентов с ЦП составила 10 (8–11) баллов (24 (10,7%) пациента имели цирроз печени класса А по Чайлд – Пью, 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) балла среди пациентов с компенсированным ЦП и 15,9 (11,1–21,2) балла среди пациентов с декомпенсированным ЦП ($p < 0,001$). Пациенты с ЦП имели статистически значимо более высокое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам», 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 ввиду того, что, по данным литературы, он служит самостоятельным фактором риска краткосрочной летальности [7, 27–29]. Данный синдром наблюдался у 47 пациентов и статистически значимо чаще встречался при декомпенсированном ЦП ($p = 0,006$).

В своем исследовании мы оценили прогностическую значимость показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии синдрома системного воспалительного ответа. Выявлена статистически значимая разница между медианным значением показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» у пациентов без синдрома системного воспалительного ответа и с синдромом системного воспалительного ответа: 2,75 (1,68–4,43) и 5,42 (4,03–9,19) соответственно (AUC = 0,73 [95% ДИ: 0,64; 0,82]). Установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» служит статистически значимым предиктором развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП: увеличение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» статистически значимо сопровождалось увеличением риска развития данного осложнения почти в два раза (в среднем в 1,79; 95% ДИ: 1,37; 2,4; $p < 0,001$; рис. 1).

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов с циррозом печени и здоровых лиц
 ● **Table 1.** Comparative characteristics of patients with liver cirrhosis and healthy individuals included in the study

Показатель	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), Ме (МКИ), Ме (IQR)	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*
- 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*
Чайлд – Пью – А, n (%)			24 (10,7)		
- В, n (%)				88 (39,1)	
- С, n (%)				113 (50,2)	
MELD, Ме (МКИ)		15 (9,6–21)	8,6 (7,3–9,8)	15,9 (11,1–21,2)	
Лейкоциты, тыс/мкл, Ме (МКИ)	6,01 (5,13–6,68)		3,3 (1,95–5,33)	4,65 (3,48–8,60)	0,003**
Нейтрофилы, абс., Ме (МКИ)	3,37 (2,53–4)		1,7 (0,95–3,08)	5,55 (2,63–42,2)	<0,001**
Лимфоциты, абс., Ме (МКИ)	2,1 (1,63–2,55)		1,15 (0,7–1,93)	1,4 (0,86–5,51)	0,002**
ОНЛ, Ме (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. Ме – медиана; МКИ – межквартильный интервал; м – мужчины; ж – женщины; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; HDV – вирус гепатита D; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; абс. – абсолютное значение; ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

* p-значение, полученное с использованием точного теста Фишера. ** p-значение, полученное с использованием теста Краскела – Уоллиса.

Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» > 3,59 (оценка по J-статистике Юдена) характеризовалось низкой чувствительностью – 0,38 [95% ДИ: 0,28; 0,48], но при этом высокой специфичностью – 0,93 [95% ДИ: 0,87; 0,97] в отношении прогнозирования развития синдрома системного воспалительного ответа, прогностическая ценность положительного результата составила 0,81 (95% ДИ: 0,67; 0,91), прогностическая ценность отрицательного результата – 0,65 (95% ДИ: 0,57; 0,72).

Согласно результатам проведенного нами многофакторного анализа в определении факторов риска развития синдрома системного воспалительного ответа было установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» являлся независимым фактором риска развития данного осложнения у пациентов с ЦП. В табл. 3 представлены коэффициенты в многофакторной прогностической модели, полученной при пошаговом отборе с исключением потенциальных предикторов синдрома системного воспалительного ответа на основании информационного критерия Акаике (AIC). Псевдо-R² Найджелкерке модели составил: AUC (C-индекс) – 0,76 [95% ДИ: 0,69; 0,83] (рис. 2). На рис. 3 представлена

номограмма для оценки вероятности развития синдрома системного воспалительного ответа, построенная на основе полученной модели. При использовании в качестве порогового значения предсказанной вероятности 0,235 чувствительность модели составила 0,77 [95% ДИ: 0,62; 0,88], специфичность – 0,71 [95% ДИ: 0,64; 0,78], предсказательная ценность положительного результата – 0,41 [95% ДИ: 0,31; 0,52], предсказательная ценность отрицательного результата – 0,92 [95% ДИ: 0,86; 0,96], точность – 0,72 [95% ДИ: 0,66; 0,78].

Для оценки вероятности исхода необходимо для каждого предиктора определить соответствующий балл, затем суммировать баллы по всем предикторам и, опустив нормаль на соответствующие шкалы, оценить вероятность развития исхода (рис. 4). Пример использования: пациент без печеночной энцефалопатии (0 баллов), с асцитом (85 баллов), гепаторенальным синдромом (32 балла) и значением показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» (54 балла). Сумма: 0 + 85 + 32 + 54 = 171 балл, что соответствует значению линейного предиктора (натурального логарифма шансов события) – 0,25 и вероятности события – 0,44 (44%).

● **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, р
- 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**

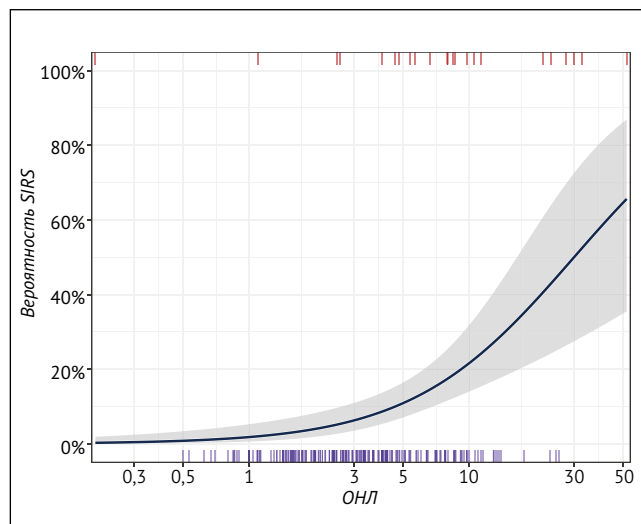
* Критерий χ^2 . ** р-значение, полученное с использованием точного теста Фишера.

● **Таблица 3.** Коэффициенты в полученной многофакторной прогностической модели
● **Table 3.** Coefficients in the observed multifactorial prognostic model

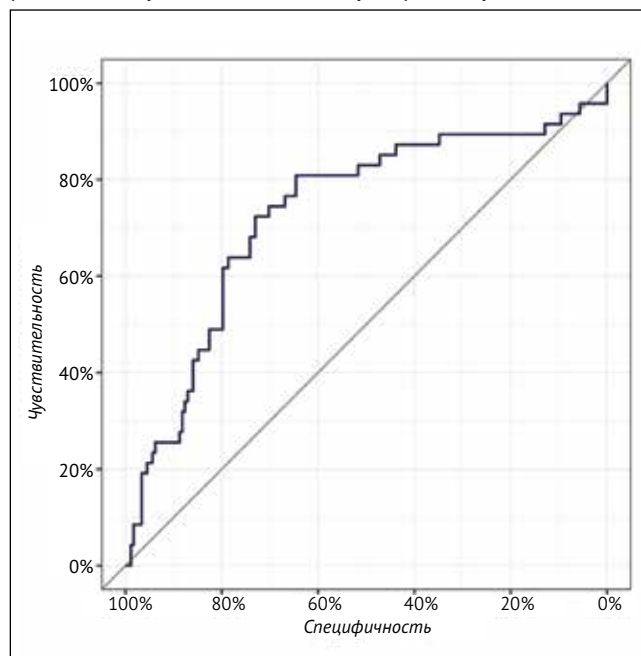
Предиктор	β (SE)	ОШ [95% ДИ]	р	VIF
Свободный член	-4,5 (1,1)	-	-	-
ПЭ	1,058 (0,568)	2,9 [1,04; 10,2]	0,063	1,03
Асцит	2,1 (1,04)	8,14 [1,62; 148]	0,044	1,02
ГРС	0,8 (0,47)	2,23 [0,87; 5,62]	0,089	1,05
ОНЛ	0,045 (0,026)	1,05 [0,99; 1,1]	0,084	1,08

Примечание. β – оценка регрессионного коэффициента; SE – стандартная ошибка оценки регрессионного коэффициента; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; р – р-значение; VIF – фактор инфляции дисперсии.

● **Рисунок 1.** Вероятность развития синдрома системного воспалительного ответа в зависимости от значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам»
● **Figure 1.** Likelihood of developing systemic inflammatory response syndrome according to the value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio



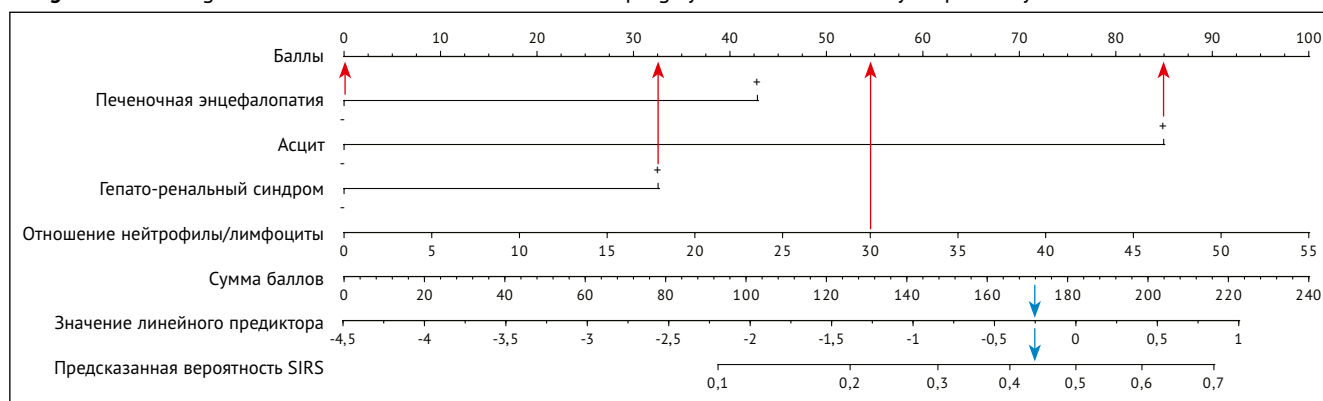
● **Рисунок 2.** ROC-кривая для показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора синдрома системного воспалительного ответа
● **Figure 2.** ROC curve for neutrophil-to-lymphocyte ratios as a predictor of systemic inflammatory response syndrome



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

Увеличение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов летального исхода почти в 2,5 раза (в среднем в 2,3 раза, 95% ДИ: 1,6; 3,4;

● **Рисунок 3.** Номограмма для оценки вероятности развития синдрома системного воспалительного ответа
 ● **Figure 3.** A nomogram to estimate the likelihood of developing systemic inflammatory response syndrome



$p < 0,001$; рис. 5). Медианное значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» у выживших на момент наблюдения пациентов составило 3 (1,74–4,9), среди пациентов с летальным исходом – 8 (4,7–16,4). AUC показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» как фактора прогноза летального исхода составило 0,77 [95% ДИ: 0,65; 0,89]. Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» $> 4,5$ (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].

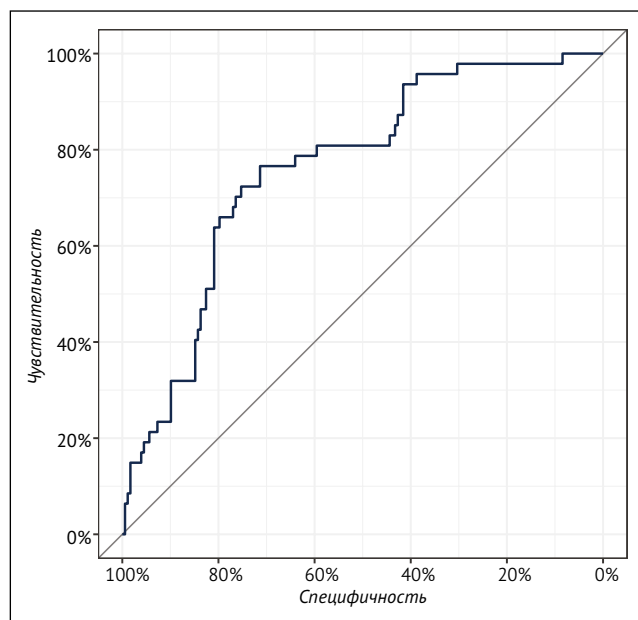
Согласно результатам проведенного нами исследования показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» доказал свою прогностическую ценность в развитии летального исхода. В частности, повышение значения показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» более 4,5 повышает риск развития летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной развития ЦП, согласно результатам проведенного исследования, являются хронические вирусные гепатиты В и С и злоупотребление алкоголем, последнее, в свою очередь, также является основной причиной декомпенсации ЦП. Полученные данные согласуются с общемировой статистикой, согласно которой именно злоупотребление алкоголем является ведущим фактором декомпенсации функции печени [30, 31]. При сравнении по демографическим характеристикам выявлено, что среди пациентов с ЦП преобладали мужчины среднего возраста, что также согласуется с данными литературы [19, 32]. Различия по демографическим характеристикам у пациентов с ЦП не влияют на значение показателя ОНЛ [33–35]. В исследуемой группе преобладали пациенты класса С по Чайлд – Пью с медианой значений по шкале MELD 15,9 (11,1–21,2) балла, что соответствует тяжелому течению заболевания. У пациентов с ЦП наиболее часто встречались такие осложнения, как асцит, печеночная энцефалопатия, желтуха и отеки ($p < 0,001$).

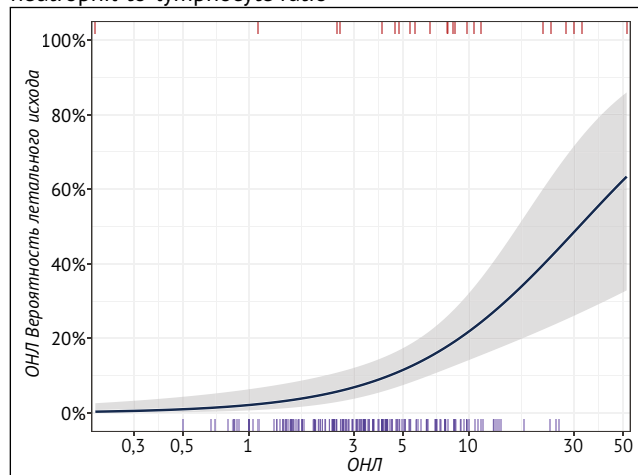
● **Рисунок 4.** ROC-кривая для прогностической модели развития синдрома системного воспалительного ответа

● **Figure 4.** ROC curve for the prognostic model of developing systemic inflammatory response syndrome



● **Рисунок 5.** Вероятность летального исхода в зависимости от отношения нейтрофилов к лимфоцитам

● **Figure 5.** Likelihood of a fatal outcome according to the neutrophil-to-lymphocyte ratio



В соответствии с целью настоящей работы нами была изучена возможность использования показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в качестве предиктора развития синдрома системного воспалительного ответа и внутригоспитальной летальности. Нами было установлено, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что иммунодефицит и системное воспаление наиболее часто встречаются на поздних стадиях ЦП и вносят значительный вклад в прогрессирование заболевания, а показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является маркером, отражающим данный процесс [3, 5, 6]. Полученные нами выводы не противоречат результатам ранее проведенных немногочисленных исследований. В частности, в исследовании L. Lin et al. были получены данные о положительной корреляции между значением показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 у пациентов с декомпенсированным ЦП [36]. В другой работе было доказано, что показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» является независимым фактором риска развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с декомпенсированным ЦП [7]. В нашем исследовании был выявлен пороговый уровень показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» для данного осложнения и он составил $> 3,59$. Показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» может служить хорошим дополнительным маркером синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП, т. к. нередко диагностические критерии, используемые для идентификации данного синдрома, могут быть стерты: нормальный или низкий уровень лейкоцитов из-за гиперспленизма; гипервентиляция из-за печеночной энцефалопатии, на уровень ЧСС может влиять прием бета-блокаторов и т. д.


Синдром системного воспалительного ответа является осложнением ЦП с достаточно высокой летальностью, поэтому нами также была изучена прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в развитии летального исхода [7, 27–29]. Ранее в исследовании Y. Cai et al. была продемонстрирована прогностическая ценность показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» 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 [9]. В другом исследовании было установлено, что значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» ≥ 4 прогнозирует декомпенсацию и летальный исход независимо от стадии MELD и шкалы Чайлд – Пью [8]. Согласно результатам нашего исследования показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» доказал свою прогностическую ценность в развитии внутригоспитальной летальности. Увеличение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в два раза было статистически значимо ассоциировано с риском развития

летального исхода почти в 2,5 раза ($p < 0,001$). Нами также было определено пороговое значение данного показателя в развитии летального исхода, оно составило 4,5. Согласно результатам ранее опубликованных исследований в некоторых из них авторами был также определен пороговый уровень показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» в прогнозировании летального исхода, это значение варьировало в различных исследованиях от 4 до 6. Однако эти исследования проводились на других выборках, например, пациенты с колоректальным раком и метастатическим поражением печени [37].

Высокое значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» отражает системное воспаление, сложный патофизиологический процесс, который лежит в основе прогрессирования ЦП [27, 38]. Его причиной может быть очаг инфекции или т. н. стерильное воспаление, обусловленное прогрессирующим повреждением паренхимы печени с образованием молекулярных структур, ассоциированных с повреждением гепатоцитов, – DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) [3]. У пациентов с ЦП чаще встречается инфекция бактериальной природы, а ее ведущими источниками служат дыхательные пути, мочеполовой тракт и бактериальная транслокация из кишечника [27]. Это характеризуется увеличением уровня нейтрофилов в крови, что является отражением провоспалительной фазы синдрома системного воспалительного ответа [3]. Вследствие ассоциированного с ЦП иммунодефицита происходит снижение числа лимфоцитов, что, как полагают, связано с атрофией тимуса, их секвестрацией селезенкой, снижением периферической пролиферации лимфоцитов и бактериальной транслокацией [2]. Кроме того, как правило, у всех пациентов с терминальной стадией заболевания печени наблюдаются признаки трофологической недостаточности с лимфопенией как одним из критериев этого состояния. Также у пациентов с ЦП значительный вклад в развитие системного воспаления вносит синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки, что приводит к бактериальной транслокации патогенассоциированных молекул (PAMPs – Pathogen Associated Molecular Patterns), липополисахаридов, протеогликанов, ДНК и т. п. в региональные лимфатические узлы и порталный кровоток. В ответ на это происходит активация лейкоцитов, продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, -17, -18, ИФ- γ и др.) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (ТФР- β и др.) [5, 4, 39, 40]. По мере прогрессирования ЦП происходит функциональное истощение иннатного и адаптивного звеньев иммунитета с развитием иммунной толерантности к эндотоксинам, что приводит к формированию иммунодефицита, характеризующегося повышением уровня провоспалительных цитокинов и снижением функциональной активности лейкоцитов [7, 5, 41–43]. Таким образом, показатель «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» служит хорошим индикатором воспаления и фактором риска прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ЦП.

ВЫВОДЫ

Значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» более 3,59 повышает риск развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с ЦП, а значение показателя «отношение нейтрофилов к лимфоцитам» более 4,5 – риск развития летального исхода. Согласно результатам проведенного исследования показатель

«отношение нейтрофилов к лимфоцитам» доказал свою прогностическую ценность в развитии синдрома системного воспалительного ответа и летального исхода у пациентов с ЦП. Неинвазивность, низкая стоимость и доступность являются главными преимуществами данного показателя. 

Поступила / Received 18.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 06.08.2024
Принята в печать / Accepted 08.08.2024

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. 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>.
3. 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>.
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. 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>.
6. 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>.
7. Луньков ВД, Маевская МВ, Цветаева ЕК, Мендес 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(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(1):47–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. Zhang M, Zhang Y, Liu L, Prithweeraaj 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Cai J, Wang K, Han T, Jiang H. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e13324. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013324>.
18. Ивашкин ВТ (ред.). *Болезни печени и желчевыводящих путей*. 2-е изд. М.: Издательский дом «М-Вести»; 2005. 536 с.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Цыгин АН, Вишнева 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/ИМВП%20дети%20СПР_31.05.2021.pdf.
24. Зайцев АВ, Перепанова ТС, Гвоздев МЮ, Арефьева ОА. *Инфекции мочевыводящих путей*. М.; 2017. Ч. 1. 26 с.
25. Чучалин АГ. *Пулмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 957 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437872.html>.
26. Гельфанд БР, Кубышкин ВА, Козлов РС, Хачатрян НН (ред.). *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации*. 2-е перераб. и доп. изд. М.; 2015. 104 с. Режим доступа: <https://api.rumedo.ru/uploads/materials/4e468ee146c50cf0a187ab6d6f7cf106.pdf>.
27. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol*. 2009;51(3):475–482. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.017>.
28. Choudhury A, Kumar M, Sharma BC, Maiwall R, Pamecha V, Moreau R et al. Systemic inflammatory response syndrome in acute-on-chronic liver failure: Relevance of 'golden window': A prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(12):1989–1997. <https://doi.org/10.1111/jgh.13799>.
29. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249–1264. <https://doi.org/10.1002/hep.28740>.
30. 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>.
31. 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>.
32. Акхубекова ЗА, Боялиева ШТ, Гаева МТ, Канкулова ЗВ, Муртазова ЛА, Урсова 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, Boyaliev Sht, Gaeva MT, Kankulova ZV, Murtazova LA, Urusova KA et al. Clinical and demographic characteristics of patients with liver cirrhosis: regional features. *Трудный Пациент*. 2020;18(12):47–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10084>.
33. Сысоева ЛА, Овсянникова НН, Ляхова ОЛ. Лейкоцитарная формула как показатель адаптационного статуса сельских и городских жителей. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология*. 2017;17(2):201–207. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2017-17-2-201-207>.
- Sysoyeva LA, Ovsyannikova NN, Lyakhova OL. WBC Formula as an Indicator of the Adaptation Status of Rural and Urban Residents. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*. 2017;17(2):201–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2017-17-2-201-207>.
34. Казакова МС, Луговская СА, Долгов ВВ. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;(6):43–49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/referentsnye-znacheniya-pokazateley-obshchego-analiza-krovi-vzroslogo-rabotayushchego-naseleniya>.
- Kazakova MS, Lugovskaya SA, Dolgov VV. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012;(6):43–49. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/referentsnye-znacheniya-pokazateley-obshchego-analiza-krovi-vzroslogo-rabotayushchego-naseleniya>.
35. Петрова ОВ, Шабанова ГР, Егорова ТГ. Референтные интервалы количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex xt 2000i. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):153–156. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156>.
- Petrova OV, Shabanova GR, Egorova TG. Reference intervals for the white blood cell and differential white blood cell count in the adult population at the use of the automatic hematology analyzer Sysmex XT 2000i. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;61(3):153–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156>.
36. 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>.
37. 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>.
38. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1872–1882. <https://doi.org/10.1002/hep.21920>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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>.
43. 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:

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
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, ул. Площадь Ленина, д. 1; medsar88@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant of MDD No. 3 UCH No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; liver.orc@mail.ru
Medina R. Sarkarova, Postgraduate Student of Chair for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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 St., Makhachkala, 367000, Russia; medsar88@mail.ru

Снижение риска билиарного литиаза на фоне различных вариантов редукции веса при ожирении

Е.Ю. Плотникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

А.С. Сухих², <https://orcid.org/0000-0001-9300-5334>, suhih_as@list.ru

¹ Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

² Кемеровский государственный университет; 650000, Россия, Кемерово, ул. Красная, д. 6

Резюме

Ожирение сегодня является серьезной проблемой здравоохранения в мире, на него приходится значительная часть расходов. Ожирение и его осложнения – инсулинорезистентность и дислипидемия – были идентифицированы как независимые факторы риска желчнокаменной болезни (ЖБ). ЖБ в основном возникает вследствие четырех причин: перенасыщения холестерином желчи, вызванного избыточной секрецией холестерина в печени вследствие генетических факторов; систолической дисфункции стенки желчного пузыря; дисфункции кишечника с избыточным всасыванием холестерина или перенасыщения холестерином, вызванного нарушением печеночной циркуляции желчи, а также ускоренного роста кристаллов холестерина и твердых кристаллов холестерина. Один из факторов риска образования камней в желчном пузыре – быстрое снижение веса (на $\geq 1,5$ кг/нед), которое провоцирует низкокалорийная диета как основное лечение, или после бариатрической операции. Бариатрическая хирургия эффективна для лечения ожирения и его осложнений, однако она не снижает заболеваемость желчнокаменной болезнью. Напротив, многие исследования показали, что бариатрическая хирургия может увеличить заболеваемость желчнокаменной болезнью. Быстрое снижение веса вызывает мобилизацию жира, а затем повышение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке. С другой стороны, кишечная дисфункция вследствие бариатрической хирургии сопровождается снижением уровня холецистокинина, вызывая сократительную дисфункцию желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь требует пристального внимания после бариатрической хирургии: 10% пациентов, перенесших бариатрические операции, вынуждены подвергаться послеоперационной холецистэктомии из-за высокого риска развития желчнокаменной болезни. УДХК – природная желчная кислота, которую назначают перорально. УДХК снижает всасывание холестерина в кишечнике, усиливает биосинтез желчных кислот и снижает секрецию холестерина с желчью. УДХК является желчегонным средством, как и все желчные кислоты, но отличается от других дигидроксигельчных кислот нецитотоксичностью. Назначение УДХК на фоне низкокалорийной диеты и после бариатрической операции значительно снижает риск образования желчных камней и холецистэктомии с сопутствующими осложнениями.

Ключевые слова: низкокалорийные диеты, желчнокаменная болезнь, билиарный тракт, бариатрическая хирургия, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Плотникова ЕЮ, Сухих АС. Снижение риска билиарного литиаза на фоне различных вариантов редукции веса при ожирении. *Медицинский совет*. 2024;18(15):114–124. <https://doi.org/10.21518/ms2024-385>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reduction of the risk of biliary lithiasis caused by various weight reduction options in obesity

Ekaterina Yu. Plotnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Andrey S. Sukhikh², <https://orcid.org/0000-0001-9300-5334>, suhih_as@list.ru

¹ Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

² Kemerovo State University; 6, Krasnaya St., Kemerovo, 650000, Russia

Abstract

At present obesity is a major public health challenge globally, which accounts for a significant portion of all healthcare costs. Obesity and its complications, insulin resistance and dyslipidemia, have been identified as independent risk factors for cholelithiasis. Cholelithiasis is mainly caused by four factors: bile cholesterol overload caused by excess cholesterol made in the liver due to genetic factors; systolic dysfunction of the gallbladder wall; bowel dysfunction with excess absorption of cholesterol or cholesterol overload caused by impaired hepatic bile circulation; and accelerated growth of cholesterol crystals and solid cholesterol crystals. Rapid weight loss (≥ 1.5 kg/week) due to low-calorie diets as the main treatment method, or after bariatric surgery is one of the risk factors for gallstone formation. Bariatric surgery is effective for the treatment of obesity and its complications, but bariatric surgery does not reduce the incidence of cholelithiasis. On the contrary, many studies showed that bariatric surgery may increase the incidence of cholelithiasis. The rapid weight loss causes fat mobilization and then increases serum cholesterol and triglyceride levels. On the other hand, bowel dysfunction due to bariatric surgery is accom-

panied by decreased cholecystokinin levels, causing impaired gallbladder contractility. Cholelithiasis requires close attention after bariatric surgery, with 10% of patients undergoing bariatric surgery having to undergo cholecystectomy postoperatively due to a high risk of cholelithiasis. UDCA is a natural bile acid that is prescribed to be taken orally (by mouth). UDCA inhibits the absorption of cholesterol in the bowel, enhances the biosynthesis of bile acids, and reduces biliary cholesterol secretion. UDCA is a choleric agent, as all bile acids, but differs from other dihydroxy bile acids in being non-cytotoxic. The use of UDCA while following a low-calorie diet and after bariatric surgery significantly reduces the risk of gallstone formation and cholecystectomy with associated complications.

Keywords: low-calorie diets, cholelithiasis, biliary tract, bariatric surgery, ursodeoxycholic acid

For citation: Plotnikova EYu, Sukhikh AS. Reduction of the risk of biliary lithiasis caused by various weight reduction options in obesity. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(15):114–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-385>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является серьезной проблемой здравоохранения в развитых странах [1]. Глобальная распространенность камней в желчном пузыре составляет до 20% у взрослых [2]. Выявление желчных камней само по себе не требует лечения, поскольку у большинства людей камни остаются бессимптомными. Однако примерно у 25% пациентов с билиарным литиазом развиваются симптомы и/или осложнения, и поэтому для них золотым стандартом лечения является (лапароскопическая) холецистэктомия [3, 4].

Классифицируют желчные камни по их локализации (желчный пузырь или желчевыводящие пути) и составу, который определяется физико-химическими изменениями в желчи, дифференцируют их по преимущественному содержанию холестерина, который определяет состав желчных камней до 90% случаев. Остальные 10% представлены черными и коричневыми пигментными камнями, которые в основном состоят из билирубината кальция, комплексов кальция и муциновых гликопротеинов или неконъюгированного билирубина (например, при синдроме Жильбера) соответственно [5].

Группа китайских авторов предложила учитывать 101 фактор риска, связанный с желчнокаменной болезнью, выявленный в ходе изысканий, основанных на продольных исследованиях, включая когортные рандомизированные контролируемые исследования и исследования «случай – контроль». Факторы риска, связанные с патогенезом желчнокаменной болезни, были разделены на немодифицируемые и модифицируемые. Немодифицируемые (генетические) факторы включают возраст, пол, расу и семейный анамнез, тогда как модифицируемые (фенотипические) факторы включают 37 биологических факторов окружающей среды, 25 социально-экологических факторов и 35 физико-химических факторов окружающей среды [6]. Генетические варианты «ответственные» примерно за пятую часть общего риска желчнокаменной болезни [7]. Наиболее часто сообщаемым генетическим фактором риска у людей, выявленным в полногеномных ассоциативных исследованиях, является вариант ABCG8 p.D19N-гепатоканаликулярного переносчика холестерина, гетеродимера АТФ-связывающих кассетных переносчиков [8]. Генетические факторы, безусловно, имеют большое значение

для риска образования холестериновых желчных камней, однако анализ пар близнецов показал, что генетические факторы, по оценкам, «отвечают» только за 25% риска желчнокаменной болезни [7], что подчеркивает важность модифицируемых факторов, связанных с окружающей средой. Несколько наблюдений показали, что сложная генетическая основа может играть ключевую роль в определении индивидуальной предрасположенности к развитию холестериновых желчных камней в ответ на раздражитель окружающей среды, включая диету [9–11].

Модифицируемые риски составляют комбинацию таких факторов, как масса тела, метаболические нарушения, включая ожирение, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину и диабет, или отсутствие физической активности и высококалорийное питание, включая повышенное потребление рафинированных углеводов и насыщенных жиров и сниженное потребление неперевариваемой клетчатки. Кроме того, некоторые лекарства, например эстрогены и прогестерон, могут предрасполагать к билиарному литогенезу [12].

К патогенным факторам относятся избыточное и быстрое поступление холестерина организма в желчь из печени (с последующим перенасыщением желчи холестерином), повышенная кристаллизация холестерина в пузырной желчи, гиперсекреция билиарного муцина и снижение моторики желчного пузыря [13–15]. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) сам по себе выступает в качестве хорошо известного фактора риска развития желчнокаменной болезни, особенно у женщин, при этом частота появления симптоматических желчных камней увеличивается на 7–8% [16, 17] с каждой единицей ИМТ. Риск составляет 17% при генетически обусловленном ИМТ и увеличивается при высокой окружности талии и центральном ожирении: оба фактора часто ассоциируются с дислипидемией, особенно гипертриглицеридемией и низкой концентрацией липопротеинов высокой плотности ЛПВП [16–18].

Желчнокаменная болезнь в основном возникает вследствие следующих четырех причин: перенасыщения холестерином желчи, вызванного избыточной секрецией холестерина в печени вследствие генетических факторов; систолической дисфункции стенки желчного пузыря; дисфункции кишечника с избыточным всасыванием холестерина или перенасыщения холестерином, вызванного

нарушением печеночной циркуляции желчи, и, наконец, ускоренного роста кристаллов холестерина и твердых кристаллов холестерина. Основной механизм заключается в следующем: печень секретирует холестерин в желчь, а избыточная фракция переносится лецитиновыми холестериновыми пузырьками, внутри которых холестерин высок, имеет сродство и легко агрегируется. Эти везикулы, агрегируясь, в итоге становятся ядрами, инициирующими после образования кристаллов холестерина, которые вытесняют ДНК из клетки и инкапсулируют кристаллы холестерина, а затем отдельные кристаллы агрегируют, образуя более крупные камни. Поэтому перенасыщение холестерином является необходимой предпосылкой образования желчных камней [13, 14].

НАРУШЕНИЕ ХОЛЕГЕНЕЗА НА ФОНЕ НИЗКОКАЛОРИЙНЫХ ДИЕТ

Еще в конце прошлого века проблема билиарного литиаза на фоне низкокалорийных диет привлекала внимание специалистов. R. Weinsier и D. Ullmann при изучении доступных источников информации выявили, что, несмотря на потенциальную пользу для здоровья от снижения веса, очень низкокалорийные диеты увеличивают риск формирования кристаллов холестерина и образования желчных камней, который зависит от степени ограничения калорий, скорости снижения веса и продолжительности диетических ограничений. Таким образом, более быстрые темпы снижения веса в течение длительных периодов времени связаны с повышенным риском билиарного литогенеза. Доступные данные, полученные в результате проспективных исследований пациентов во время активного снижения веса, демонстрируют, что вновь образовавшиеся камни в желчном пузыре возникают уже в течение 4 нед., а частота встречаемости в 15–25 раз выше, чем в общей популяции, страдающей ожирением. Камни вызывают симптомы примерно у трети пациентов, из которых почти половина впоследствии подвергается хирургическому вмешательству [19].

Диетические привычки определяют качество и количество потребляемой энергии и играют ключевую роль в возникновении и дальнейшем развитии метаболических нарушений. Типичная западная диета (гиперкалорийная, с высоким содержанием рафинированного сахара, низким содержанием клетчатки, высоким содержанием липидов) увеличивает вероятность желчнокаменной болезни [20]. Снижение веса уменьшает риск образования камней в желчном пузыре, за исключением двух особых случаев: чрезвычайно быстрой потери веса (т. е. > 1,5 кг/нед) и чрезмерного снижения веса (т. е. > 25% массы тела) [21, 22]. В обоих этих случаях риск образования камней в желчном пузыре возрастает [23]. Например, R. Liddle исследовал развитие желчных камней в течение 8-недельной низкокалорийной диеты у 51 пациента с ожирением и у 26 субъектов контрольной группы, не соблюдающих диету. Через 8 нед. диеты у 3 человек был обнаружен билиарный сладж, а камни в желчном

пузыре – у 13 (25,5%). Напротив, ни у одного из субъектов контрольной группы не наблюдалось каких-либо заметных нарушений со стороны желчного пузыря. Во время диеты у 1 из 51 испытуемого развились симптомы желчной колики, что привело к холецистэктомии. После прекращения диеты и восстановления нормального питания еще у двух пациентов с камнями развились симптомы, достаточно серьезные, что привело к холецистэктомии.

J. Marks et al. наблюдали за девятью пациентами с ожирением, которые придерживались диеты с калорийностью 520 ккал, пузырную желчь собирали из двенадцатиперстной кишки перед началом и семь раз в течение первых 56 дней диеты. Индекс насыщения желчи холестерином и уровни арахидоната, простагландина E2 и гликопротеина значительно увеличились, время нуклеации уменьшилось, и общая концентрация липидов не изменилась. Появлению кристаллов холестерина предшествовало уменьшение времени нуклеации. Значительному ($p < 0,05$) повышению уровня простагландина E2 предшествовало выраженное повышение уровня арахидоната, за которым следовало значительное повышение уровня гликопротеина с примерным риском 30 и 25% соответственно [13, 24–26]. Во время снижения веса с помощью очень низкокалорийных диет (ОНКД), содержащих менее 800 ккал в день [27], увеличивалась частота образования желчных камней. Предложено несколько патогенетических механизмов: повышенное насыщение желчи холестерином, усиление секреции желчным пузырем муцина и кальция, повышенное содержание простагландинов и арахидоновой кислоты. Изменения моторики желчного пузыря могут способствовать образованию желчных камней, но лишь немногие исследования затрагивали вопрос моторики желчного пузыря во время быстрого снижения веса и ее возможную роль в образовании желчных камней. ОНКД были связаны со стазом желчного пузыря как следствие снижения стимуляции желчного пузыря из-за низкого содержания жиров в рационе. Установлено, что пороговое количество жира (10 г) обеспечивает эффективное опорожнение желчного пузыря [28]. Диетические липиды являются медиаторами риска желчнокаменной болезни: ненасыщенные жирные кислоты снижают риск, а насыщенные и трансжиры повышают риск [29]. Циклическое изменение веса (т. е. снижение и восстановление веса) является независимым фактором риска образования камней в желчном пузыре [14]. Колебания веса также увеличивают риск необходимости холецистэктомии: S. Syngal [30] наблюдал, как умеренные (4,5–8,5 кг), так и тяжелые (≥ 9 кг) колебания в одном весовом цикле увеличивали риск холецистэктомии на 31 и 68% соответственно. Изменения соотношения холестерина и солей желчных кислот в желчном пузыре наблюдались на фоне колебаний веса и при быстром снижении веса [31], что отражает увеличение секреции и синтеза холестерина в печени, а также снижение секреции солей желчных кислот [32]. Также происходит нарушение моторики желчного пузыря, что провоцирует образование билиарного сладжа [33].

БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ И РИСК ХОЛЕЛИТИАЗА

Повышенный риск образования камней в желчном пузыре был проиллюстрирован группой авторов не только очень низкокалорийными диетами, но и бариатрической хирургией – двумя популярными методами снижения веса [13]. Гастроэнтерологические постбариатрические осложнения и проблемы автор настоящей работы подробно описал в другой статье, в ней приведена история пациента после рукавной гастрэктомии, который в течение пяти лет имел ряд осложнений: массивный билиарный литиаз, «мягкий» холестаз, синдром избыточного бактериального роста и в итоге декомпенсированный цирроз печени с тяжелыми сепсисом, приведший к смерти [34]. Все эти осложнения можно было предотвратить.

ЛИТОГЕНЕЗ ИЗМЕНЯЕТСЯ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Постбариатрические модификации включают гипер-насыщение желчи холестерином – за счет мобилизации холестерина из жировых тканей, усиливающей кристаллизацию холестерина, снижение секреции желчных кислот (ограничение калорийности), увеличение продукции муцина (усиление кристаллизации) и, наконец, гипомоторику желчного пузыря (вторично из-за снижения секреции холецистокинина, связанного с гипокалорийной диетой или резистентностью к холецистокинину, связанной с ожирением, гастродуоденальной эксклюзией или интраоперационным повреждением печеночных ветвей блуждающих нервов) [31, 35–39]. Пациенты с ожирением, перенесшие бариатрическую операцию, подвергаются высокому риску образования холестериновых желчных камней. По данным разных авторов, до 40% случаев у бариатрических пациентов развиваются камни в желчном пузыре, а примерно у 8–15% из них появляются симптомы холелитиаза [40–45]. Некоторые исследования показали, что у 3–22% пациентов с ожирением развиваются камни в желчном пузыре в течение 12 мес. после операции, а у 8–30% – в течение 24 мес. после операции [46, 47]. Наряду с этим, в 4,7–12% случаев бариатрическим пациентам требуется холецистэктомия во время активного снижения веса [48].

Большинство желчных камней формируется в течение 6 мес. после бариатрической операции, а холецистэктомию часто выполняют в течение 2 лет [49–51]. Поскольку после бариатрической операции очень быстро образуются холестериновые желчные камни у тех пациентов с ожирением, у которых холецистолитиаз не возникал в предыдущие годы, очевидно, что образование желчных камней у бариатрических пациентов происходит по другим патогенетическим механизмам по сравнению с небариатрическими пациентами.

В некоторых исследованиях изучалась дуоденальная желчь липидного состава желчи у пациентов с ожирением, снизивших вес, в основном посредством диеты [35, 52, 53]. Большинство исследований показали, что

индекс насыщения холестерина (ИНХ) желчи дополнительно увеличивается во время снижения веса в зависимости от продолжительности наблюдения [24, 28, 31]. В двух других исследованиях изучались изменения в липидном составе желчи на фоне образования камней в желчном пузыре после бариатрической хирургии [54, 55]. В обоих исследованиях наблюдалось увеличение концентрации желчных кислот у пациентов, у которых после снижения веса образовались камни в желчном пузыре, тогда как концентрация холестерина, фосфолипидов и ИНХ существенно не изменялась.

S. Naal S et al. исследовали липидный состав пузырной желчи у 18 больных желчнокаменной болезнью после бариатрической операции и у 17 небариатрических больных желчнокаменной болезнью: медиана (IQR) возраста 46,0 (28,0–54,0) лет. Забор желчи был произведен при лапароскопической холецистэктомии, ее анализ был произведен с использованием ферментативных и липидомических методик. Авторы выявили более высокую концентрацию общих липидов (9,9 против 5,8 г/дл), желчных кислот (157,7 против 81,5 мМ), холестерина (10,6 против 5,4 мМ) и фосфолипидов (30,4 против 21,8 мМ) у бариатрических пациентов с желчнокаменной болезнью по сравнению с небариатрическими пациентами с желчнокаменной болезнью. Индекс насыщения холестерином существенно не отличался между двумя группами. Липидомический анализ выявил интересную закономерность: повышенное количество липидов было обнаружено в пузырной желчи небариатрических пациентов с желчнокаменной болезнью, самым поразительным было пятикратное увеличение количества триглицеридов. Было обнаружено сопутствующее девятикратное увеличение содержания аполипопротеина В, что позволяет предположить секрецию липопротеинов, богатых триглицеридами (ТРЛ), на канальцевом полюсе гепатоцитов в печени у небариатрических пациентов с желчнокаменной болезнью. Эти данные свидетельствуют о том, что образование желчных камней у бариатрических пациентов происходит по-другому, чем у небариатрических пациентов. Нарушение опорожнения желчного пузыря может объяснить быстрое образование желчных камней после бариатрической операции, тогда как повышенная секреция билиарного ТРЛ может способствовать образованию желчных камней у небариатрических пациентов [56, 57].

ПРОФИЛАКТИКА ЛИТОГЕНЕЗА НА ФОНЕ НИЗКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ И ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Было предложено несколько стратегий профилактики желчнокаменной болезни у пациентов, похудевших при помощи ОНД или перенесших бариатрическую операцию. Хотя некоторые авторы выступают за профилактическую рутинную холецистэктомию, это продлевает продолжительность операции и госпитализации, увеличивает количество лапароскопических разрезов, необходимых для операции, и несет в себе риск осложнений, особенно в популяции с морбидным ожирением [58, 59].

Селективный подход, при котором все пациенты проходят предоперационное УЗИ, а пациенты с камнями в желчном пузыре – сопутствующую холецистэктомию, приводил к более высокой заболеваемости и сегодня не рекомендуется [59, 60]. Подход, при котором лечение проходят только пациенты с высоким риском развития желчнокаменной болезни, невозможен, поскольку исследования не смогли выявить конкретные группы риска в бариатрической популяции для назначения профилактического лечения [13, 61, 62]. Это связано с тем, что риск развития камней в желчном пузыре очень сильно коррелирует со степенью уменьшения веса, которая варьирует в зависимости от пациента и не может быть предсказана заранее. Другие характеристики пациентов, такие как традиционные факторы риска образования камней в желчном пузыре, играют незначительную роль в этой конкретной группе пациентов [13, 55].

Медикаментозной профилактикой симптоматической желчнокаменной болезни при резком снижении массы тела является назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК представляет собой желчную кислоту, принимаемую перорально, которая, как известно, предотвращает образование желчных камней за счет увеличения оттока желчи и снижения ее литогенности. Она хорошо переносится и имеет мало побочных эффектов. Наиболее распространенным побочным эффектом является диарея у 2–9% пациентов [63]. Исследование UPGRADE продемонстрировало, что у пациентов без камней в желчном пузыре перед бариатрической операцией профилактическое применение УДХК в течение 6 мес. после операции значительно снижает частоту возникновения симптоматической желчнокаменной болезни [47].

РОЛЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЛИТОГЕНЕЗА

УДХК – это природная желчная кислота, которую назначают перорально. Наиболее распространенные побочные эффекты включают диарею, тошноту и кожную сыпь. С другой стороны, у пациентов с первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) были зарегистрированы положительные эффекты лечения УДХК, такие как снижение уровня печеночных ферментов и общего холестерина [64, 65]. А. Hofmann описал фармакокинетику, метаболизм, а также фармакодинамическое действие УДХК, связанные с ее физико-химическими свойствами. УДХК всасывается неполностью из-за ее низкой растворимости в воде. После всасывания она конъюгируется с глицином или таурином и циркулирует с эндогенными желчными кислотами. В обычных дозах (8–10 мг/кг/сут) пул конъюгатов УДХК составляет 30–60% циркулирующих желчных кислот. УДХК метаболизируется кишечными бактериями до литохолевой кислоты, которая не накапливается в циркулирующих желчных кислотах из-за эффективного сульфатирования в печени. Прием УДХК снижает всасывание холестерина в кишечнике, усиливает биосинтез желчных кислот и снижает секрецию холестерина с желчью. УДХК является желчегонным средством, как и все желчные

кислоты, но отличается от других дигидроксид-желчных кислот нецитотоксичностью, поскольку имеет меньшее сродство к мембранам и в мицеллярных концентрациях не солюбилизирует мембраны. Хроническое введение урсодезоксихолевой кислоты увеличивает канальцевый транспорт [66]. Соответственно, помимо уменьшения симптомов желчнокаменной болезни, прием УДХК может также оказывать благоприятное метаболическое воздействие у пациентов как на фоне очень низкокалорийной диеты, так и после бариатрической хирургии. Подробные механизмы УДХК до сих пор полностью не изучены, но ее влияние на липиды, метаболизм глюкозы и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) было описано ранее [67]. Микробиом кишечника, в свою очередь, оказывает большое влияние на метаболизм желчных кислот, особенно после бариатрической хирургии [67]. Фактически большая часть ранних эффектов бариатрической хирургии, например улучшение обмена глюкозы, была связана с изменением профиля желчных кислот.

В доступных источниках информации мы нашли очень много исследований и метаанализов по применению УДХК после БХ, часть из них приведены ниже.

M. Shiffman первоначально включил 1004 пациента в 16-недельную программу жидкой белковой диеты с калорийностью 520 ккал в день. Пациентам давали плацебо или УДХК в дозе 300, 600 или 1200 мг/сут. Желчные камни образовались у 28% (95% ДИ 22–35%) пациентов, получавших плацебо, у 8% (ДИ 5–13%) пациентов, получавших 300 мг/сут УДХК, у 3% (ДИ от 1 до 7%) пациентов, получавших 600 мг/сут УДХК, и у 2% (ДИ от 0,5 до 5%) пациентов, получавших 1200 мг/сут УДХК. Различия между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими УДХК, были статистически значимыми. Процент УДХК в желчи ступенчато увеличивался с увеличением дозы УДХК. Исследователи сделали выводы, что УДХК в дозе 600 мг/сут высокоэффективна для предотвращения образования желчных камней у пациентов, у которых снижение веса вызвано очень низкокалорийной диетой [23].

В исследовании V. Albaugh увеличение содержания УДХК и ее конъюгатов (глицина и таурина) через месяц после бариатрической операции привело к увеличению общей концентрации желчных кислот. Через 24 мес. после операции повышение уровня желчных кислот происходило главным образом за счет повышения уровня первичных неконъюгированных желчных кислот [68]. Кроме того, исследования показали, что УДХК может изменять метаболизм желчных кислот и липидов, а также улучшает чувствительность печени к инсулину и иммуномодулирующие функции [69–73].

В пяти рандомизированных контролируемых исследованиях изучалось использование УДХК для профилактики желчнокаменной болезни после бариатрических операций различных модификаций, данные которых были объединены в два метаанализа [74, 75]. В них показано, что прием УДХК в течение 3–6 мес. эффективно предотвращает образование желчных камней в течение периода до 24 мес. после бариатрической операции. Относительный риск при анализе назначения лечения составил

0,43 (0,22–0,83) в пользу УДХК [75]. Одно недавнее исследование по изучению эффекта УДХК после рукавной гастрэктомии продемонстрировало аналогичные результаты [40]. Однако основной конечной точкой всех исследований было образование камней в желчном пузыре при УЗИ, а не симптомы или медицинские вмешательства по поводу камней в желчном пузыре. Таким образом, эти исследования не предоставляют однозначных доказательств использования УДХК, поскольку у 60–80% пациентов камни в желчном пузыре остаются бессимптомными [49, 76, 77]. Но поскольку степень уменьшения веса коррелирует с риском развития симптоматической желчнокаменной болезни, эти исследования, вероятно, даже недооценивают положительный эффект УДХК. L. Worobetz et al. в двойном слепом плацебо-ориентированном исследовании изучали профилактику образования желчных камней у 29 пациентов с морбидным ожирением после бариатрической операции у 20 женщин и 9 мужчин в возрасте $43 \pm 7,3$ года, весом $142,5 \pm 31$ кг. По данным предоперационного УЗИ и пальпации, во время операции в желчном пузыре не было камней. При микроскопии аспирированной пузырной желчи кристаллы холестерина были обнаружены только у одного пациента. После вертикальной гастропластики 13 пациентов получали УДХК в дозе 1000 мг/сут 3 мес., остальные пациенты получали плацебо, обе группы с ожирением имели одинаковое уменьшение веса на 17% и прошли повторное УЗИ. У шести из 14 пациентов, принимавших плацебо (43%), развились камни в желчном пузыре: у двоих появились симптомы, потребовавшие холецистэктомии. Не было выявлено корреляции между риском развития желчных камней и составом желчи до начала лечения или степенью уменьшения веса. Ни у одного из 10 пациентов, принимавших УДХК, не сформировались желчные камни [39]. A. Desbeaux предлагает при отсутствии камней в желчном пузыре назначать УДХК в дозе 600 мг/сут в течение 6 мес. после любой модификации бариатрических операций во избежание образования желчных камней или сладжа и панкреатобилиарных осложнений [78].

На этапе снижения веса профилактическое применение УДХК показало большие перспективы в снижении образования желчных камней независимо от метода снижения веса, т. е. низкокалорийной диеты или бариатрической хирургии, при этом в рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о снижении до 58% в отличие от контроля [21, 76, 79–81]. Рекомендуется минимальная доза УДХК 500 мг в день, как показано в клинических исследованиях и метаанализе таких исследований, причем эта доза более эффективна, чем 300 мг в день, в снижении риска образования желчных камней в течение 6-недельного периода, а также через 3–4 мес. [80]. Более высокая доза также не продемонстрировала большей пользы, как показано в рандомизированном исследовании у пациентов, перенесших желудочное шунтирование [76]. В этом исследовании сравнивались три дозы УДХК: 300, 600 и 1200 мг в день в течение 6 мес. Доза 600 мг была наиболее эффективной в предотвращении образования камней в желчном

пузыре: частота встречаемости составляла 2 против 13 и 6% у тех, кто получал 300 и 1200 мг соответственно. Эти выводы были подтверждены и более поздними исследованиями [15].

E. Abdallah et al. провели ретроспективный анализ проспективно собранных данных 406 пациентов (124 мужчины, 282 женщины) со средним возрастом $32,1 \pm 9,4$ года и морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию. Больные были разделены на две группы: 1-я – не получавшие профилактического лечения УДХК после БХ, 2-я – получавшие терапию УДХК в течение 6 мес. после БХ. Оценивались характеристики пациентов, продолжительность операции, данные о снижении веса и частоте возникновения ЖКБ через 6 и 12 мес. после операции. Обе группы продемонстрировали сопоставимые демографические данные, процент избыточной потери веса (ИПВ) и снижение ИМТ через 6 и 12 мес. после БХ. У восьми пациентов (5%) в 1-й группе развилась ЖКБ, тогда как в 2-й билиарный литиаз не наблюдался ($p = 0,0005$). Предоперационная дислипидемия и быстрое снижение избыточного веса в течение первых 3 мес. после БХ были факторами риска, достоверно предсказывающими ЖКБ в послеоперационном периоде. Применение УДХК эффективно снижало частоту развития ХЛ после БХ у пациентов с морбидным ожирением. Дислипидемия и быстрое снижение веса в первые 3 мес. после БХ достоверно предрасполагали пациентов к формированию послеоперационной ЖКБ [82].

T. Nabil et al. разделили 200 пациентов после БХ на две группы. Одна группа получала УДХК в послеоперационной схеме профилактики желчнокаменной болезни по 250 мг два раза в день в течение 6 мес., контрольная группа УДХК не получала. Только у 6% пациентов из первой группы развилась желчнокаменная болезнь по сравнению с 40% в контрольной группе ($p < 0,001$) [41].

При наблюдении за 717 пациентами после БХ O. Şen et al. разделили их на две группы: в одной пациенты принимали УДХК, другая была контрольной. Исследователи получили почти четырехкратное снижение частоты образования новых камней в желчном пузыре при приеме 500 мг УДХК в день. Результат был впечатляющим, что может указывать на необходимость регулярного приема УДХК после БХ [83].

A. Mulliri et al. проанализированы 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности 2 363 рандомизированных пациента и 2 217 пациентов были в группе УДХК по сравнению с 1 415 рандомизированными пациентами и 1 257 пациентами контрольной группы. Профилактическое применение УДХК было достоверно связано со снижением образования желчных камней (ОШ = 0,25, 95% ДИ 0,21–0,31), симптоматической желчнокаменной болезни (ОШ = 0,29, 95% ДИ 0,20–0,42) и частоты холецистэктомии (ОШ = 0,33, 95% ДИ 0,20–0,55). Авторы сделали выводы, что профилактическое применение УДХК после бариатрической хирургии предотвращает образование желчных камней и симптоматическую ЖКБ, а также снижает необходимость холецистэктомии [84].

D. Magouliotis проанализировал имеющуюся литературу о пациентах с ожирением, получавших УДХК с целью предотвращения образования камней в желчном пузыре после бариатрической операции. Восемь исследований соответствовали критериям включения и включали 1 355 пациентов. Метаанализ случайных эффектов показал меньшую частоту образования желчных камней у пациентов, принимавших УДХК. Анализ подгрупп показал меньшее количество случаев желчнокаменной болезни в группе УДХК в зависимости от различных бариатрических операций, доз введенной УДХК и времени после бариатрического пособия. Нежелательные явления были схожими в обеих группах. В группе УДХК меньшему количеству пациентов потребовалась холецистэктомия. О смертельных случаях не сообщалось. Назначение УДХК после бариатрической операции предотвращало образование камней в желчном пузыре [85].

Еще один метаанализ 14 исследований (3 619 пациентов, 2 292 в УДХК против 1 327 в контрольной группе) провели A. Sharma et al. В анализ были включены пациенты с различными вариантами бариатрических операций. Доза УДХК колебалась от 300 до 1200 мг/сут. Образование желчных камней произошло у 19,3% (8,3% в группе УДХК против 38,1% в контрольной группе). УДХК значительно снижала риск образования желчных камней (14 исследований, 3 619 пациентов; ОР 0,27, 95% ДИ 0,18–0,41; $p < 0,001$), риск симптоматической желчнокаменной болезни (6 исследований, 2 458 пациентов; ОР 0,30, 95% ДИ 0,21–0,43; $p < 0,001$). Пероральный прием УДХК значительно снижал риск развития камней в желчном пузыре у послеоперационных бариатрических пациентов с 38 до 8%. Применение 500–600 мг УДХК в течение 6 мес. является эффективным, ее необходимо назначать всем пациентам после бариатрической операции [86].

Аналогичные данные получили J. Ying et al., проанализировав 18 исследований, включающих 4 827 участников. Статистические результаты показали, что частота возникновения желчных камней в группе УДХК была значительно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, значительно снизилась частота появления симптоматических желчных камней и холецистэктомии [87]. С этими сведениями полностью совпадают данные метаанализа M. Al-Huniti et al., которые изучили 12 рандомизированных контролируемых исследований. В исследованиях, продолжавшихся с 1993 по 2022 г., приняли участие 2 767 пациентов, перенесших различные бариатрические процедуры. Первичным результатом была общая заболеваемость желчнокаменной болезнью, а вторичными результатами были случаи образования желчных камней через 3, 6 и 12 мес., симптоматический холелитиаз и частота холецистэктомии. Этот метаанализ подтвердил эффективность профилактического назначения УДХК для предотвращения образования желчных камней после бариатрической операции. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием УДХК снижал не только общую заболеваемость желчнокаменной болезнью, но и частоту симптоматической желчнокаменной болезни и необходимость холецистэктомии [88].

A. Coogan провел оценку 365 500 пациентов, которым были произведены различные бариатрические операции. Пациенты с предоперационной желчнокаменной болезнью были исключены. Первичным результатом была желчнокаменная болезнь в течение 1 года, которую сравнивали между пациентами, получавшими и не получавшими УДХК. Также были проанализированы схемы назначения лекарств. УДХК значительно снижала вероятность развития желчнокаменной болезни, холецистита или холецистэктомии в течение 1 года после бариатрической операции. Несмотря на пользу УДХК, в 2020 г. только 10% пациентов получили на нее рецепт после операции [89].

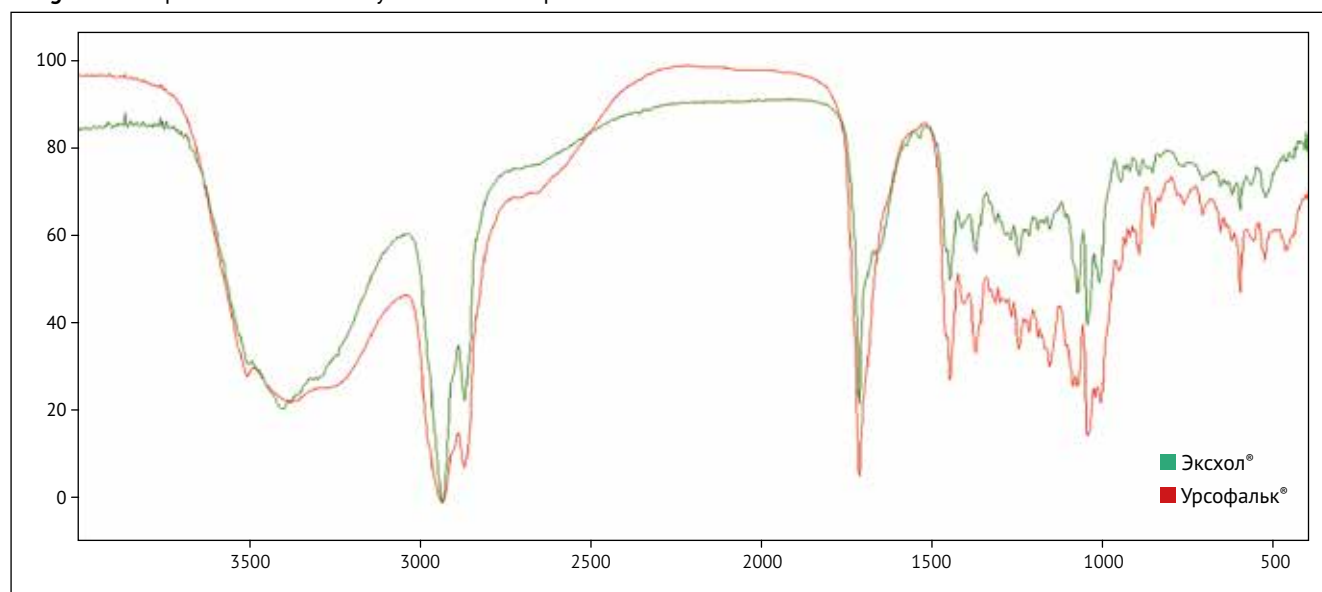
Клинические практические рекомендации по периоперационному питанию, метаболической и нехирургической поддержке пациентов, перенесших бариатрические процедуры, обновленные в 2019 г., в пункте P79 «пациенты, перенесшие рукавную гастрэктомию (SG), желудочное шунтирование по Ру (RYGB) или билиопанкреатическое отведение без или с переключением двенадцатиперстной кишки (BPD/DS)» содержат информацию о том, что пациенты подвергаются повышенному риску желчнокаменной болезни из-за быстрого снижения веса. Им рекомендуется пероральный прием урсодезоксихолевой кислоты: 500 мг один раз в день при SG и 300 мг два раза в день при RYGB или BPD/DS (уровень рекомендаций А; уровень доказательности 1) [90].

К сожалению, в отечественной доступной литературе рекомендации по назначению УДХК после бариатрических операций мы не обнаружили. При этом количество бариатрических операций в отечественной практике растет.

Большое внимание в отечественной фармацевтической практике привлекает препарат УДХК Эксхол® («Канонфарма продакшн», Россия). Препарат выпускается в форме капсул по 250 мг, таблеток, покрытых пленочной оболочкой, по 500 мг, суспензии для приема внутрь во флаконе 250 мл (250 мг/5 мл). Последняя форма очень актуальна не только для педиатрической практики, но и для пациентов, имеющих проблемы с проглатыванием капсул и таблеток. Форма в суспензии просто незаменима для пациентов после бариатрических операций. Первые два месяца этим пациентам можно принимать только жидкую и пюреобразную пищу [90], поэтому жидкая форма для них самая удобная, т. к. УДХК необходимо продолжать принимать в первые дни после операции. В дальнейшем у этих пациентов иногда возникают проблемы с глотанием твердой и жесткой пищи [91], в т. ч. и таблетированных препаратов, поэтому продолжение приема суспензии УДХК, которая очень легко дозируется, очень своевременное и актуально.

Мы провели исследование по установлению фармацевтической эквивалентности дженерических препаратов Эксхол® и Урсофальк®, который является референтным препаратом в России, т. к. оригинальный препарат недоступен. В работе использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спектрометр ФСМ-1202 («Инфраспек», Россия). Параметры записи спектров: диапазон длин волн 4000–400 см⁻¹, разрешение 4 см⁻¹, циклическая запись с количеством сканов 25.

● **Рисунок 1.** ИК-спектр образцов препаратов урсодезоксихолевой кислоты
 ● **Figure 1.** IR spectrum of ursodeoxycholic acid samples



Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемого образца. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы Fspes (версия 4.0.0.2 для Windows®, ООО «Мониторинг», Россия). ИК-спектры изучаемых препаратов представлены на рис. 1. Исследованные нами образцы имели идентичные инфракрасные спектры, что указывает на полную фармацевтическую эквивалентность исследованных нами препаратов УДХК.

Изучение фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) указывает на полную биоэквивалентность таких препаратов, как Экхол® и Урсофальк®¹ [92], что также подтверждает результаты нашего исследования (рис. 2).

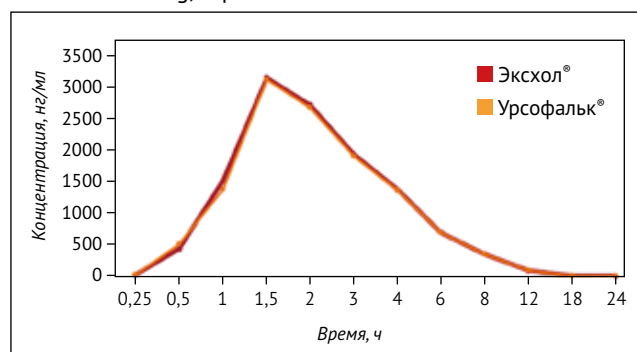
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, литогенез изменяется на фоне продолжительных очень низкокалорийных диет и после бариатрической хирургии. Риск образования желчных камней максимален в период быстрого снижения массы тела, особенно в первые 6 мес., независимо от типа бариатрической операции. Этот риск снижается после стабилизации веса пациента. Во всех случаях быстрого

¹ Отчет РКИ «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Экхол (Урсодехол) (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Урсофальк («Dr. Falk», Германия), г. Санкт-Петербург, 2008 г. (РКИ №46 от 4 февраля 2008 г.). Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/8569>.

● **Рисунок 2.** Усредненная концентрация урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови (нг/мл) при приеме внутрь капсул препаратов Экхол® и Урсофальк®, 250 мг

● **Figure 2.** Averaged concentration of ursodeoxycholic acid in blood plasma (ng/ml) while taking orally Exhol® and Ursolfalk® 250 mg, capsules



снижения массы тела необходимо назначение урсодезоксихолевой кислоты (Экхол®) в течение не менее 6 мес. после операции. Если же курс приема УДХК будет продолжен, то риск развития позднего билиарного литиаза и других проблем типа дислипидемии будет сведен к минимуму.

Поступила / Received 08.05.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2024
 Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

- Portincasa P, Di Ciaula A, Bonfrate L, Stella A, Garruti G, Lamont JT. Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations. *Intern Emerg Med.* 2023;18(7):1897–1918. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03355-z>.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1134–1144. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.038>.
- Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3(2):7–20. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v3.i2.7>.
- Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology.* 1995;21(3):655–660. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210309>.
- Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, Albers S, Freitag S, Völzke H et al. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:36. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-36>.
- Wang X, Bai Y, Yu W, Xie L, Li S, Jiang G et al. New Progress in Longitudinal Research on the Risk Factors for Cholelithiasis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2024;55(2):490–500. (In Chinese.) <https://doi.org/10.12182/20240360508>.

7. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marshall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology*. 2005;41(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1002/hep.20654>.
8. Lammert F, Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(9):423–433. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0257>.
9. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol*. 2008;48(Suppl. 1):124–135. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.012>.
10. Wang DQ, Zhang L, Wang HH. High cholesterol absorption efficiency and rapid biliary secretion of chylomicron remnant cholesterol enhance cholelithogenesis in gallstone-susceptible mice. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1733(1):90–99. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2004.12.005>.
11. Wittenburg H, Lammert F. Genetic predisposition to gallbladder stones. *Semin Liver Dis*. 2007;27(1):109–121. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960174>.
12. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>.
13. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal R, Martinez-Duarte P. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*. 2009;23(7):1640–1644. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0204-6>.
14. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2369–2374. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.21.2369>.
15. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254–260. <https://doi.org/10.1159/000516418>.
16. Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2013;58(6):2133–2141. <https://doi.org/10.1002/hep.26563>.
17. Banim PJ, Luben RN, Bulluck H, Sharp SJ, Wareham NJ, Khaw KT, Hart AR. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):733–740. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283477cc9>.
18. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(Suppl. 2):102–138. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>.
19. Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res*. 1993;1(1):51–56. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00008.x>.
20. Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(59):1271–1274.
21. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfield LJ, Marks JW. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med*. 1988;319(24):1567–1572. <https://doi.org/10.1056/NEJM198812153192403>.
22. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med*. 1995;98(2):115–117. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80394-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80394-5).
23. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med*. 1995;122(12):899–905. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00002>.
24. Marks JW, Bonorris GG, Albers G, Schoenfield LJ. The sequence of biliary events preceding the formation of gallstones in humans. *Gastroenterology*. 1992;103(2):566–570. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90848-s](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90848-s).
25. Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, Adler MA, Strader WJ, Young RL, Weinstein RL. Cholelithiasis in patients treated with a very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(1 Suppl.):255S–257S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/56.1.255S>.
26. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med*. 1989;149(8):1750–1753. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2669662>.
27. Johansson K, Sundström J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):279–284. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.83>.
28. Festi D, Colecchia A, Orsini M, Sangermano A, Sottili S, Simoni P et al. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(6):592–600. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800634>.
29. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men. *Ann Surg*. 2008;247(1):95–103. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815792c2>.
30. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):471–477. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00003>.
31. Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlanser L, Ketover SR, Sande D et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology*. 1996;24(3):544–548. <https://doi.org/10.1002/hep.510240313>.
32. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006;368(9531):230–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69044-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69044-2).
33. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. *Gastroenterology*. 1992;103(1):214–221. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91115-k](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91115-k).
34. Плотникова ЕЮ, Колпинский ГИ, Семенчук ИН, Краснов КА. Гастроэнтерологические проблемы бариатрической хирургии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(8):83–92. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.8.00335>.
35. Plotnikova EYu, Kolpinsky GI, Semenchuk IN, Krasnov KA. Gastroenterological problems of bariatric surgery. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(8):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.8.00335>.
36. Gustafsson U, Benthin L, Granström L, Groen AK, Sahlin S, Einarsson C. Changes in gallbladder bile composition and crystal detection time in morbidly obese subjects after bariatric surgery. *Hepatology*. 2005;41(6):1322–1328. <https://doi.org/10.1002/hep.20686>.
37. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(3):652–658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.3.652>.
38. Festi D, Colecchia A, Orsini M, Sangermano A, Sottili S, Simoni P et al. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(6):592–600. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800634>.
39. Bastouly M, Arasaki CH, Ferreira JB, Zanoto A, Gouveia F, Borges HP, Del Grande JC. Early Changes in Postprandial Gallbladder Emptying in Morbidly Obese Patients Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass: Correlation with the Occurrence of Biliary Sludge and Gallstones. *Obes Surg*. 2009;19:22–28. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9648-y>.
40. Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(10):1705–1710.
41. Adams LB, Chang C, Pope J, Kim Y, Liu P, Yates A. Randomized, Prospective Comparison of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstones after Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2015;26:990–994. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1858-5>.
42. Nabil TM, Khalil AH, Gamal K. Effect of oral ursodeoxycholic acid on cholelithiasis following laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:827–831. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.03.028>.
43. Sakran N, Dar R, Assalia A, Neeman Z, Farraj M, Sherf-Dagan S et al. The use of Ursolit for gallstone prophylaxis following bariatric surgery: A randomized-controlled trial. *Updat Surg*. 2020;72:1125–1133. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00850-2>.
44. Altieri MS, Yang J, Nie L, Docimo S, Talamini M, Pryor AD. Incidence of cholecystectomy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:992–996. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.03.028>.
45. Coupaye M, Calabrese D, Sami O, Msika S, Ledoux S. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:681–685. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.11.022>.
46. Portenier DD, Grant JP, Blackwood HS, Pryor A, McMahon RL, DeMaria E. Expectant management of the asymptomatic gallbladder at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:476–479. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.02.006>.
47. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):697–702. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000094305.77843.cf>.
48. Haal S, Guman MSS, Boerlage TCC, Acherman YIZ, de Brauw LM, Bruin S et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(12):993–1001. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00301-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00301-0).

48. Alsallamin I, Chakhachiro D, Bawwab A, Nassar M, Alsallamin A. Prevalence of Symptomatic Gallbladder Disease After Bariatric Surgery: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(4):e37777. <https://doi.org/10.7759/cureus.37777>.
49. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: A prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1000–1005. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1858735>.
50. Östlund MP, Wenger U, Mattsson F, Ebrahim F, Botha A, Lagergren J. Population-based study of the need for cholecystectomy after obesity surgery. *BJs*. 2012;99:864–869. <https://doi.org/10.1002/bjs.8701>.
51. Tsirlina VB, Keilani ZM, El Djouzi S, Phillips RC, Kuwada TS, Gersin K et al. How frequently and when do patients undergo cholecystectomy after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:313–321. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.10.011>.
52. Mazzella G, Bazzoli F, Festi D, Ronchi M, Aldini R, Roda A et al. Comparative evaluation of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in obese patients. *Gastroenterology*. 1991;101:490–496. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90029-K](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90029-K).
53. Reuben A, Qureshi Y, Murphy GM, Dowling RH. Effect of obesity and weight reduction on biliary cholesterol saturation and the response to chenodeoxycholic acid. *Eur J Clin Invest*. 1986;16:133–142. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01320.x>.
54. Shiffman ML, Shamburek RD, Schwartz CC, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. Gallbladder mucin, arachidonic acid, and bile lipids in patients who develop gallstones during weight reduction. *Gastroenterology*. 1993;105:1200–1208. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90968-I](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90968-I).
55. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JH, Brewer WH, Moore EW. Gallstones in patients with morbid obesity. Relationship to body weight, weight loss and gallbladder bile cholesterol solubility. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:153–158. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8385075>.
56. Haal S, Guman MSS, Acherman YIZ, Jansen JG, van Weeghel M, van Lenthe H et al. Gallstone Formation Follows a Different Trajectory in Bariatric Patients Compared to Nonbariatric Patients. *Metabolites*. 2021;11(10):682. <https://doi.org/10.3390/metabo11100682>.
57. Bastouly M, Arasaki CH, Grand JC. Corpus Early Changes in Postprandial Gallbladder Emptying in Morbidly Obese Patients Undergoing Roux-en-Y Gastric Bypass: Correlation with the Occurrence of Biliary Sludge and Gallstones. *Obesity Surgery*. 2009;19:22–28. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9648-y>.
58. Fobi M, Lee H, Igwe D, Felahy B, James E, Stanczyk M, Fobi N. Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. *Obes Surg*. 2002;12(3):350–353. <https://doi.org/10.1381/096089202321088138>.
59. Boerlage TCC, Haal SL, de Brauw M, Acherman YIZ, Bruin S, van de Laar AJWM et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). *BMC Gastroenterology*. 2017;17:164. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0674-x>.
60. Worni M, Guller U, Shah A, Gandhi M, Shah J, Rajgor D et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg*. 2012;22(2):220–229. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0575-y>.
61. D'Hondt M, Sergeant G, Deylgat B, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg*. 2011;15(9):1532–1536. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1617-4>.
62. Yang H, Petersen GM, Roth MP, Schoenfield LJ, Marks JW. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci*. 1992;37(6):912–918. <https://doi.org/10.1007/BF01300390>.
63. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid-adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963–972. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x>.
64. Simental-Mendia LE, Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Maciej Banach, Maria-Corina Serban, Arrigo F G Cicero et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>.
65. Kuiper EM, Hansen BE, Lesterhuis W, Robijn RJ, Thijs JC, Engels LG et al. The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(1):29–33. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2010.07.018>.
66. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994;29(Suppl. 204):1–15. <https://doi.org/10.3109/00365529409103618>.
67. Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Michael J Sadowsky. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2017;101(1):47–64. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8006-6>.
68. Albaugh VL, Banan B, Antoun J, Blake Austin Clements, Naji N. Abumrad, Charles Robb Flynn et al. Role of bile acids and GLP-1 in mediating the metabolic improvements of bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1041–1051.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.017>.
69. Sahlin S, Ahlberg J, Reihner E, Ståhlberg D, Einarsson K. Cholesterol metabolism in human gallbladder mucosa: relationship to cholesterol gallstone disease and effects of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid treatment. *Hepatology*. 1992;16(2):320–326. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160207>.
70. Carotti S, Guarino MPL, Cicala M, G Perrone, R Alloni, F Segreto et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):866–E232. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x>.
71. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(12):523–544. <https://doi.org/10.1042/CS20110184>.
72. Marshall HU, Mueller M, Wagner M, Lackner C, Thorell A, Trauner M. 1307 High levels of ursodeoxycholic acid act as FXR antagonist and deplete liver cholesterol due to increased bile acid synthesis in morbidly obese patients. *J Hepatol*. 2012;56(2):S515. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(12\)61319-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(12)61319-1).
73. Zhang YJ, Jiang RQ, Zheng XJ, Sha Lei, Fengjie Huang, Guoxiang Xie et al. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Brit J Pharmacol*. 2019;176(16):2848–2863. <https://doi.org/10.1111/bph.14705>.
74. Fearon NM, Kearns EC, Kennedy CA, Conneely JB, Heneghan HM. The impact of ursodeoxycholic acid on gallstone disease after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.10.004>.
75. Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez ML, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg*. 2008;18(12):1532–1538. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9587-7>.
76. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, Brodin RE, Fobi MA, Linner JH et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg*. 1995;169(1):91–96. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80115-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80115-9).
77. Kiewiet RM, Durian MF, van Leersum M, Hesp FL, van Vliet AC. Gallstone formation after weight loss following gastric banding in morbidly obese Dutch patients. *Obes Surg*. 2006;16(5):592–596. <https://doi.org/10.1381/096089206776945020>.
78. Desbeaux A, Hec F, Andrieux S, Fayard A, Bresson R, Pruvot MH, Mulliez E. Risk of biliary complications in bariatric surgery. *J Visc Surg*. 2010;147(4):e217–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2010.08.001>.
79. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut*. 2006;55(5):708–714. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.076133>.
80. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1090–1100.e2; quiz e61. <https://doi.org/10.1016/j.ghe.2013.11.031>.
81. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res*. 2002;102(1):50–56. <https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6322>.
82. Abdallah E, Emile SH, Elfeki H, Fikry M, Abdelshafy M, Elshobaky A et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017;47(7):844–850. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1446-x>.
83. Şen O, Türkçapar AG, Yerdal MA. Cholelithiasis After Sleeve Gastrectomy and Effectiveness of Ursodeoxycholic Acid Treatment. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(11):1150–1152. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0077>.
84. Mulliri A, Menahem B, Alves A, Dupont B. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2022;57(8):529–539. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01886-4>.
85. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021–3030. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2924-y>.
86. Sharma A, Shanti H, Nageswaran H, Best LMJ, Patel AG. Role of Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstones Formation in Bariatric Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Obes Surg*. 2023;33(12):4115–4124. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06893-9>.
87. Ying J, Dai S, Fu R, Hong J, Dai C, Jin Q. Effect of ursodeoxycholic acid on gallstone formation after bariatric surgery: An updated meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(6):1170–1180. <https://doi.org/10.1002/oby.23427>.
88. Al-Huniti M, Alsardia Y, Odeh A, Bdour B, Hassanat R, Aloun A et al. Ursodeoxycholic Acid Prophylaxis and the Reduction of Gallstone Formation After

- Bariatric Surgery: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2023;15(12):e50649. <https://doi.org/10.7759/cureus.50649>.
89. Coogan AC, Williams MD, Krishnan V, Skertich NJ, Becerra AZ, Sarran M et al. Ursodiol Prescriptions Following Bariatric Surgery: National Prescribing Trends and Outcomes. *Obes Surg*. 2023;33(8):2361–2367. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06710-3>.
 90. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of clinical endocrinologists/American College of endocrinology, the obesity society, American Society for metabolic & bariatric surgery, obesity medicine association, and American Society of anesthesiologists – executive summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346–1359. <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>.
 91. Miller AT, Matar R, Abu Dayyeh BK, Beran A, Vela MF, Lacy BE et al. Postobesity Surgery Esophageal Dysfunction: A Combined Cross-Sectional Prevalence Study and Retrospective Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1669–1680. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000733>.
 92. Минущкин ОН. Рациональная фармакотерапия в современной гастроэнтерологии. *Медицинский Совет*. 2021;(15):13–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.
 93. Minushkin ON. Rational pharmacotherapy in modern gastroenterology. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(15):13–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-13-18>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Плотникова
 Концепция и дизайн исследования – Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих
 Написание текста – Е.Ю. Плотникова
 Сбор и обработка материала – Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих
 Обзор литературы – Е.Ю. Плотникова
 Анализ материала – Е.Ю. Плотникова
 Статистическая обработка – Е.Ю. Плотникова
 Редактирование – Е.Ю. Плотникова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Ю. Плотникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova
 Study concept and design – Ekaterina Yu. Plotnikova, Andrey S. Sukhikh
 Text development – Ekaterina Yu. Plotnikova
 Collection and processing of material – Ekaterina Yu. Plotnikova, Andrey S. Sukhikh
 Literature review – Ekaterina Yu. Plotnikova
 Material analysis – Ekaterina Yu. Plotnikova
 Statistical processing – Ekaterina Yu. Plotnikova
 Editing – Ekaterina Yu. Plotnikova
 Approval of the final version of the article – Ekaterina Yu. Plotnikova

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и высшего сестринского образования, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru
Сухих Андрей Сергеевич, к.м.н., заведующий лабораторией физико-химических исследований фармакологически активных и природных соединений, Кемеровский государственный университет; 650000, Россия, Кемерово, ул. Красная, д. 6; suhikh_as@list.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Education and Nursing Care, Head of Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru
Andrey S. Sukhikh, Cand. Sci. (Med.), Laboratory of Physical and Chemical Studies of Pharmacologically Active and Natural Compounds, Kemerovo State University; 6, Krasnaya St., Kemerovo, 650000, Russia; suhikh_as@list.ru

Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей для диагностики саркопении при циррозе печени

А.С. Островская^{1✉}, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru, М.В. Маевская¹, К.М. Лобан², М.С. Жаркова¹, М.П. Шапка¹, М.Ю. Надинская¹, К.А. Гуляева¹, Е.А. Васильцова¹, Ю.О. Чвилева¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Для оценки мышечной массы при саркопении у пациентов с циррозом печени (ЦП) используются скелетно-мышечные индексы (СМИ), определяемые методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), результаты которых искажаются за счет отеков нижних конечностей. Это требует разработки СМИ для верхних конечностей (СМИ ВК) с целью более точной оценки мышечной массы у пациентов с ЦП и отечно-асцитическим синдромом.

Цель. Сравнить диагностическую точность стандартного СМИ и СМИ ВК, разработать критерии нормы СМИ ВК для пациентов с декомпенсированным ЦП различной этиологии и саркопенией с учетом отеков нижних конечностей в сопоставимых возрастных группах.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. Основная группа – пациенты с декомпенсированным ЦП и отеками нижних конечностей различной этиологии; контрольная группа – здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту для определения диагностической точности метода и расчета критериев нормы для СМИ ВК. Всем пациентам выполнялась оценка мышечной массы с применением ДРА.

Результаты. Исследовано 59 пациентов: 39 с ЦП и 20 здоровых добровольцев. Пороговое значение (cutoff) по результатам ROC-анализа для СМИ ВК для мужчин – 1,91 кг/м² (чувствительность 62,5%, специфичность 85,71%) и для женщин – 1,47 кг/м² (чувствительность 86,96%, специфичность 69,23%) по сравнению с пороговым значением стандартного СМИ мужчин – 7,78 кг/м² (чувствительность 75% и специфичность 57,14%), СМИ женщин – 6,05 кг/м² (чувствительность 56,52% и специфичность 69,23%). СМИ ВК – более точный маркер саркопении для пациентов с ЦП и отеками нижних конечностей, чем стандартный СМИ.

Выводы. Продемонстрированы преимущества показателя СМИ ВК перед классическим СМИ для диагностики саркопении у пациентов с ЦП и отеками нижних конечностей. Разработаны критерии нормы для пациентов с декомпенсированным ЦП и саркопенией для СМИ ВК.

Ключевые слова: класс цирроза по Чайлд – Пью, ROC-анализ, чувствительность, специфичность, точность

Для цитирования: Островская АС, Маевская МВ, Лобан КМ, Жаркова МС, Шапка МП, Надинская МЮ, Гуляева КА, Васильцова ЕА, Чвилева ЮО, Ивашкин ВТ. Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей для диагностики саркопении при циррозе печени. *Медицинский совет.* 2024;18(15):126–134. <https://doi.org/10.21518/ms2024-382>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Upper limb SMI for sarcopenia diagnosis in liver cirrhosis

Anna S. Ostrovskaya^{1✉}, ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru, Marina V. Maevskaya¹, Konstantin M. Loban², Maria S. Zharkova¹, Margarita P. Shapka¹, Maria Yu. Nadinskaia¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Ekaterina A. Vasiltsova¹, Yulia O. Chvileva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The muscle mass in sarcopenia is assessed in patients with liver cirrhosis (LC) using skeletal muscle indices (SMI) measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), the results of which are distorted due to lower limb edema. This requires the development of upper limb SMI (UL SMI) to ensure more accurate assessment of muscle mass in patients with LC and ascitic-edematous syndrome.

Aim. To compare the diagnostic accuracy of standard MSI and UL SMI, and develop criteria for the reference range of UL SMI in patients with decompensated LC of various origin and sarcopenia, taking into account the lower limb edema in comparable age groups.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted. The treatment group included patients with decompensated LC and lower limb edema of various origin; the control group included healthy volunteers matched to patients by gender and age to determine the diagnostic accuracy of the technique and calculate the criteria for the reference ranges in UP SMI. All patients underwent measurements of muscle mass by DXA.

Results. A total of 59 patients were examined: 39 patients with LC and 20 healthy volunteers. Based on the results of the ROC analysis, it was determined that the cut-off values for UL SMI are 1.91 kg/m² for men (sensitivity = 62.5%, specificity = 85.71%) and 1.47 kg/m² for women (sensitivity = 86.96%, specificity = 69.23%) as compared to the cut-off values for the standard SMI of 7.78 kg/m² for men (sensitivity = 75% and specificity = 57.14%), and SMI of 6.05 kg/m² for women (sensitivity = 56.52% and specificity = 69.23%). UL SMI is a more accurate marker of sarcopenia in patients with LC and lower limb edema than the standard SMI.

Conclusion. The advantages of UL SMI over classical SMI for sarcopenia diagnosis in patients with cirrhosis and lower extremity edema were demonstrated. The UL SMI criteria for the reference range in patients with decompensated LC and sarcopenia were developed.

Keywords: Child-Pugh class, ROC analysis, sensitivity, specificity, accuracy

For citation: Ostrovskaya AS, Maevskaya MV, Loban KM, Zharkova MS, Shapka MP, Nadinskaia MYu, Gulyaeva KA, Vasiltsova EA, Chvileva YuO, Ivashkin VT. Upper limb SMI for sarcopenia diagnosis in liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):126–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-382>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – одна из ведущих причин смерти во всем мире: на него приходится 2,4% смертей по данным ВОЗ 2019 г. В 2021 г. в РФ ЦП занимал 7-е место среди всех причин смерти, что составляло 31,15 на 100 000 населения¹ [1]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что число случаев декомпенсированного цирроза в мире увеличилось с 5,2 млн в 1990 г. до 10,6 млн в 2017 г. [2].

Саркопения до недавнего времени ассоциировалась только со старением. Согласно определению Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), это состояние выступает как заболевание скелетных мышц, характеризующееся генерализованной и прогрессирующей мышечной недостаточностью, ассоциированной с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, инвалидность и смертность [3]. Для ее диагностики использовались тесты, позволяющие выявить снижение силы, массы и функции скелетных мышц.

В настоящее время, помимо первичной (возрастной) саркопении, выделяют ее вторичную форму, ассоциированную с каким-то заболеванием или состоянием. В современной литературе представлено множество данных о значении саркопении при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, печени и злокачественных новообразованиях [3].

У пациентов с ЦП саркопения рассматривается как осложнение, которое оказывает влияние на качество жизни пациентов, течение заболевания и его клинические исходы. По данным метаанализа, опубликованного в 2024 г., с включением 55 исследований с участием 13 158 пациентов из 17 стран, общая распространенность саркопении при циррозе печени составила 40,1%. Факторами, ассоциированными с ее развитием, считаются: возраст, мужской пол, алкогольная этиология заболевания печени, низкий индекс массы тела (ИМТ) [4]. У пациентов с ЦП и саркопенией повышается риск развития других осложнений, в частности печеночной энцефалопатии [5]. Саркопения служит независимым предиктором более длительного

пребывания в стационаре, низкого качества жизни, повышенной заболеваемости и смертности у пациентов с ЦП [5, 6].

Несмотря на то что уже более десятилетия ученые и практикующие врачи занимаются проблемой саркопении у пациентов с ЦП, до настоящего времени нет четких согласительных документов, регламентирующих диагностику и лечение пациентов с этим осложнением.

Для оценки саркопении при ЦП используются те же методы, что и для первичной саркопении: опросник SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia), краткая батарея тестов физической активности [7, 8].

Считается, что определяющим фактором диагностики саркопении служит снижение мышечной силы [9, 10]. Вместе с этим саркопения ассоциирована с изменением состава мышечных волокон и снижением массы мышц. Последнюю можно оценить с помощью антропометрических показателей [11], биоимпедансного анализа [12] и точно измерить инструментальными методами, такими как компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА, *англ.* dual X-ray absorptiometry, DXA), ультразвуковой метод, магнитно-резонансная томография [13].

Среди инструментальных методов исследования «золотым стандартом» диагностики мышечной массы служит КТ, позволяющая вычислять скелетно-мышечный индекс (СМИ) по данным сканирования мышц на уровне L3 [14]. Однако в рутинной практике этот метод не используется ввиду высокой лучевой нагрузки и стоимости. Более простым, дешевым и доступным методом, оказывающим меньшую лучевую нагрузку, является ДРА. Это исследование выполняется на стандартном денситометре и позволяет количественно определить три составляющие тела: костную, жировую и тощую массу (мышцы, кожа, сухожилия и соединительные ткани). К основным ограничениям метода относится неспособность отличить мышцы от воды, из-за чего показатель мышечной массы может быть завышен у пациентов с ЦП и отечно-асцитическим синдромом [15]. Чтобы свести к минимуму влияние этого конфаундера, в качестве параметров для анализа мышечной массы было предложено использовать мышечную массу конечностей – аппендикулярного скелета с расчетом аппендикулярного скелетно-мышечного индекса

¹ World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva; 2024. 86 p.

(Appendicular Skeletal Muscle Index, ASMI) [16–18], значения которого сильно коррелируют со СМИ по данным КТ [15]. Однако и этот индекс имеет ограничения у пациентов с декомпенсированным ЦП и отеками нижних конечностей ввиду невозможности отличить мышечную ткань от жидкости. Для нивелирования этого влияния нами предложено использовать для оценки мышечной массы только СМИ верхних конечностей (СМИ ВК).

Цель – сравнение СМИ ВК со стандартным СМИ, рассчитанным при проведении ДРА, для оценки потери мышечной массы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование с 01.01.2024 г. по 30.04.2024 г. со сплошным набором пациентов с установленным диагнозом «цирроз печени», госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №2 Сеченовского Университета. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Диагноз цирроза устанавливался на основании клинических, лабораторных данных, биопсии, эластометрии печени.

Критериями включения в исследование служили:

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- класс цирроза В или С по Чайлд – Пью;
- непреднамеренное снижение веса за счет потери объема мышечной и/или жировой массы $\geq 5\%$ за 3–6 мес. до исследования;
- скорректированный ИМТ (сухой вес, dry weight) ≤ 20 кг/м²;
- окружность мышц плеча $< 21,1$ см у мужчин, $< 19,9$ см у женщин.

Критерии не включения в исследование:

- беременность;
- наличие злокачественных новообразований;
- тяжелые соматические сопутствующие заболевания;
- наличие самостоятельных психоневрологических заболеваний.

Корректированный ИМТ рассчитывался исходя из веса пациента путем вычитания доли свободной жидкости от измеренной массы тела: в зависимости от выраженности асцита вычиталось 5% при легкой, 10% при средней степени и 15% при напряженном асците. Если проводился лапароцентез, скорректированный ИМТ вычислялся после процедуры. При наличии двустороннего отека ног вычиталось еще 5% [19].

Окружность мышц плеча (ОМП) измерялась на уровне средней трети нерабочей руки в ее расслабленном состоянии и рассчитывалась по формуле:

ОМП = окружность плеча (см) - $0,314 \times$ кожно-жировая складка [3, 20].

Всего в исследование включено 39 пациентов с ЦП в возрасте от 18 до 75 лет, из них 16 (41%) мужчин и 23 (59%) женщины; классу В по Чайлд – Пью соответствовало 18 (46%) пациентов, классу С – 21 (54%). Среди этиологических факторов преобладало злоупотребление

алкоголем – 24 (62%), из них у 4 (10%) в сочетании с вирусным гепатитом и у 2 (5%) в сочетании с первичным склерозирующим холангитом. В числе других причин ЦП у 4 (10%) диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени, у 3 (8%) пациентов – хроническая инфекция HCV, у 6 (15%) – первичный билиарный холангит, у 1 (2,5%) пациента – аутоиммунный гепатит, у 1 (2,5%) пациента – болезнь Вильсона – Коновалова. У всех включенных пациентов уменьшение объема мышечной и/или жировой массы было ассоциировано с появлением признаков декомпенсации ЦП и снижением качества жизни: появлением слабости, снижением толерантности к физическим нагрузкам.

Отеки нижних конечностей на момент включения в исследование диагностированы у 24 (62%) пациентов.

В контрольную группу вошли 20 добровольцев, подобранных в группе исследования по полу и возрасту, с нормальным ИМТ, не имеющих заболеваний печени, тяжелой соматической патологии и психоневрологических расстройств.

Для оценки мышечной массы в группе исследования и в контрольной группе проводилась ДРА на цифровом рентгеновском денситометре Lunar iDXA (General Electric, США). В ходе исследования оценивали следующие показатели: СМИ стандартный и СМИ ВК, скорректированные по росту по следующим формулам:

$$\text{СМИ стандартный} = \frac{\text{тощая масса аппендикулярного скелета}}{(\text{рост, м})^2},$$

где тощая масса аппендикулярного скелета = тощая масса верхних конечностей + тощая масса нижних конечностей,

$$\text{СМИ ВК} = \frac{\text{тощая масса верхних конечностей}}{(\text{рост, м})^2}.$$

Статистическая обработка

Качественные переменные указаны в виде абсолютных значений и доли пациентов с данным признаком от общей численности группы. Сравнение этих признаков производилось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона.

Количественные переменные проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка. Все количественные переменные не подчинялись нормальному распределению и представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (1-й, 3-й квартили), их сравнение производилось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Диагностическая ценность стандартного СМИ и СМИ ВК изучена с помощью ROC-анализа (*англ.* Receiver Operating Characteristic) с построением графика зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений и вычислением площади под данной кривой – AUC (*англ.* Area Under Curve), отражающей диагностическую ценность изучаемой характеристики. Качество модели оценивалось как отличное при значениях AUC 0,9–1,0, очень хорошее – 0,8–0,9, хорошее – 0,7–0,8, среднее – 0,6–0,7, неудовлетворительное – менее 0,5. Модели сравнивались как по самим ROC-кривым (тест

Венкертмана), так и по площади под ними (тест ДеЛонга). Для вычисления пороговых значений (cut-off) применялся критерий минимального расстояния до угла (distance to corner), в последующем для полученного значения вычислялись показатели чувствительности, специфичности и точности с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) биномиальным способом, учитывая размер выборки. Сравнение данных показателей проводилось с помощью теста МакНемара.

Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и RStudio 2024.03.1 (Posit Software, США) версии R 4.3.3 с применением дополнительного пакета pROC 1.18.5 [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы исследования и контроля были сопоставимы по полу и возрасту, средний возраст составил 52 и 55 лет соответственно. Среди пациентов 59–65% составляли женщины (табл. 1).

При изучении стандартного СМИ были получены следующие результаты: в группе ЦП среднее значение этого показателя для мужчин составило 7,23 кг/м², для женщин – 6,07 кг/м². Аналогичные показатели в группе контроля были больше: 8,29 и 6,31 кг/м² соответственно (табл. 1). Однако статистически значимых различий между пациентами с ЦП и группой контроля для мужчин, женщин и совокупной оценки для стандартного СМИ не получено (рис. 1А).

Расчет СМИ ВК в группах показал следующий результат: среднее значение по группам составило 1,47 кг/м² у пациентов с ЦП и 1,77 кг/м² в группе контроля ($p = 0,011$). В группе ЦП для мужчин этот параметр составил 1,71 кг/м², для женщин – 1,31 кг/м² (табл. 1) Эти значения были

статистически значимо ниже, чем в группе контроля: 2,26 ($p = 0,007$) и 1,51 ($p = 0,008$) соответственно (рис. 1В).

Результаты ROC-анализа представлены на рис. 2. При изучении групп в целом AUC для стандартного СМИ составила 0,581 (95% ДИ: 0,433–0,73), для СМИ ВК – 0,705 (95% ДИ: 0,566–0,843).

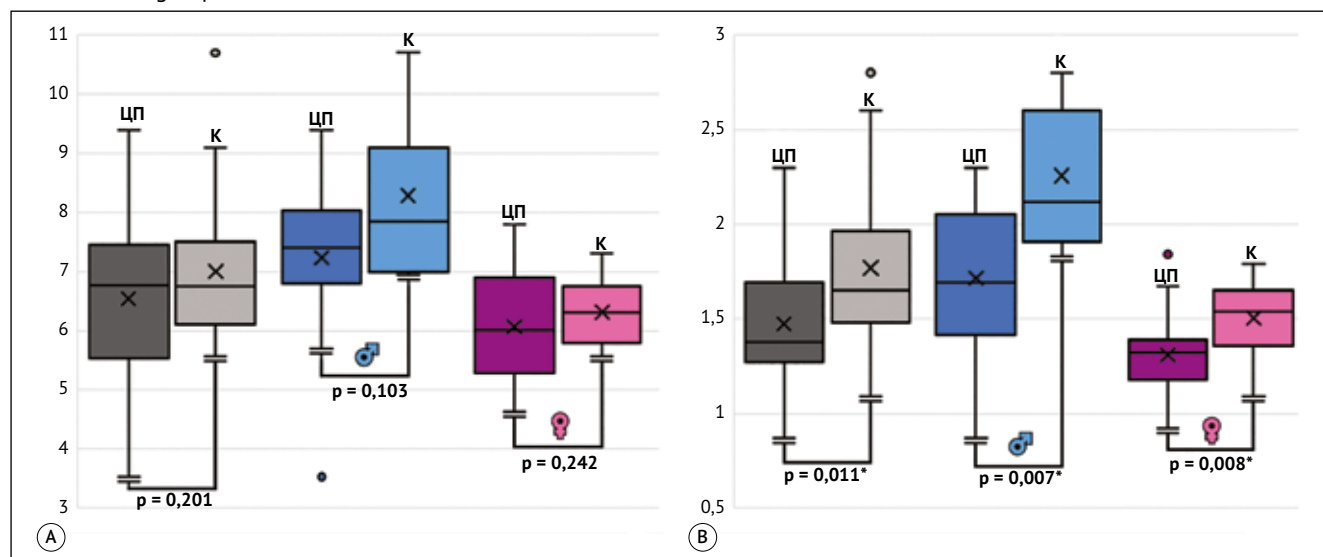
● **Таблица 1.** Характеристики пациентов в группе с циррозом печени и в контрольной группе

● **Table 1.** Characteristics of patients in the liver cirrhosis group and controls

Характеристики	Цирроз печени (n = 39)	Контроль (n = 20)	Значение p
Мужчины, n (%)	16 (41%)	7 (35%)	0,653
Женщины, n (%)	23 (59%)	13 (65%)	
Возраст, лет	51 (42,0–61,5)	59,5 (52,5–64,3)	0,405
Скелетно-мышечный индекс стандартный:			
Общая группа, кг/м ²	6,77 (5,55–7,43)	6,75 (6,17–7,37)	0,201
Мужчины, кг/м ²	7,4 (6,8–7,81)	7,85 (7,29–8,98)	0,103
Женщины, кг/м ²	6,01 (5,29–6,83)	6,31 (5,81–6,7)	0,242
Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей:			
Общая группа, кг/м ²	1,38 (1,27–1,68)	1,65 (1,48–1,93)	0,011
Мужчины, кг/м ²	1,69 (1,48–2,05)	2,12 (1,94–2,58)	0,007
Женщины, кг/м ²	1,69 (1,21–1,39)	1,54 (1,39–1,62)	0,008

● **Рисунок 1.** Стандартный скелетно-мышечный индекс (А) и скелетно-мышечный индекс верхних конечностей (В) у пациентов с циррозом печени и в контрольной группе

● **Figure 1.** Standard musculoskeletal index (A) and upper extremity musculoskeletal index (B) in patients with liver cirrhosis in the control group



ЦП – цирроз печени, К – контроль. * Статистически значимые различия

При разделении групп по полу значения AUC для стандартного СМИ составили 0,696 (95% ДИ: 0,458–0,935) у мужчин и 0,620 (95% ДИ 0,437–0,804) у женщин. AUC для СМИ ВК оказалась выше: 0,821 (95% ДИ: 0,640–1) у мужчин и 0,776 (95% ДИ: 0,604–0,948) у женщин.

При сравнении ROC-кривых данных характеристик для всех пациентов отмечено статистическое значимое отличие при сравнении самих кривых ($p = 0,004$), однако, несмотря на отличия по AUC, они не были статистически значимыми ($p = 0,039$).

При разделении по полу у пациентов мужского пола ROC-кривые изучаемых индексов статистически значимо отличались по площади под кривой ($p = 0,019$), различия между самими кривыми не оказались недостаточно значимыми ($p = 0,077$).

Обратная ситуация оказалась при сравнении ROC-моделей данных индексов у женщин: они статистически значимо отличались по форме ($p = 0,002$), но незначимо – по площади под кривой ($p = 0,074$).

Пороговое значение стандартного СМИ в общей группе составило 6,31 кг/м², для мужчин – 7,78 кг/м² и 6,05 кг/м² для женщин. В общей группе пороговое значение для СМИ ВК составило 1,47 кг/м², для мужчин – 1,91 кг/м² и для женщин – 1,47 кг/м².

Для каждой модели были рассчитаны чувствительность, специфичность и точность (табл. 2). Показатель специфичности для СМИ ВК превышал аналогичный показатель для стандартного СМИ на 10%.

У женщин точность для СМИ ВК была выше на 19%, чем для стандартного СМИ (различия статистически значимы), чувствительность выше на 29% (различия близки к принятому уровню значимости).

Показатель точности для мужчин также был выше для СМИ ВК (различия близки к принятому уровню значимости).

ОБСУЖДЕНИЕ

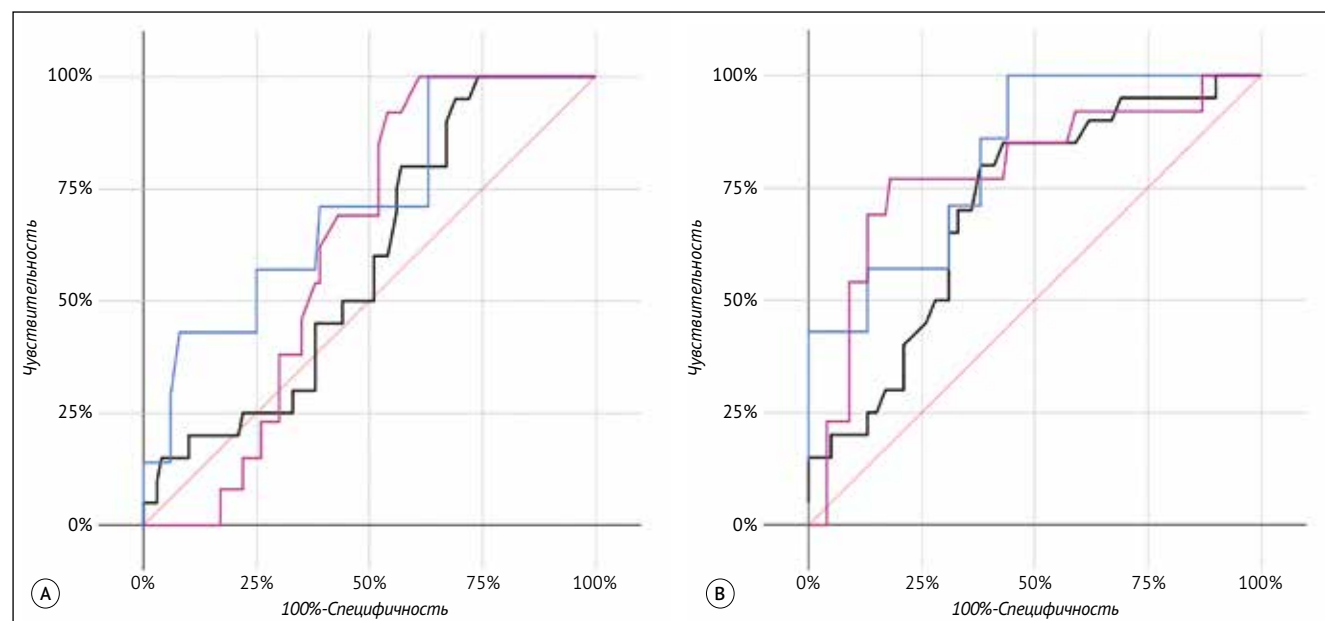
Результаты исследования показывают, что у пациентов с декомпенсированным циррозом печени класса В-С по Чайлд – Пью и клиническими признаками саркопении (снижение ОМП и потеря веса $\geq 5\%$ без учета потери жидкости) стандартный СМИ не отличается от группы контроля.

В настоящее время определено несколько пороговых значений для диагностики потери мышечной массы в гериатрической популяции пациентов при использовании ДРА. В частности, Международной рабочей группой по саркопении (International Working Group on Sarcopenia, IWGS) предложены значения 7,23 кг/м² для мужчин и 5,67 кг/м² для женщин [22], Азиатской рабочей группой по саркопении (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) – 7 кг/м² для мужчин и 5,4 кг/м² для женщин [23] и Европейской рабочей группой по саркопении – у пожилых людей 7 кг/м² для мужчин и 5,2 кг/м² для женщин (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP).

Пороговые значения стандартного СМИ для диагностики потери массы мышц у пациентов с декомпенсированным ЦП составили 7,78 кг/м² у мужчин и 6,05 кг/м² у женщин. Эти показатели оказались выше, чем пороговые значения для диагностики возрастной потери мышечной массы, что может быть обусловлено прежде всего возрастом включенных пациентов. Средний возраст пациентов составил 52 года, что на 10–15 лет ниже, чем в исследованиях первичной саркопении [24], поэтому для сравнения использовалась контрольная группа, подобранная по возрасту и полу.

Построенная модель со стандартным СМИ соответствовала средним показателям качества модели. СМИ ВК статистически значимо различался в группе

- **Рисунок 2.** ROC-кривые для стандартного скелетно-мышечного индекса (А) и скелетно-мышечный индекс верхних конечностей (В)
- **Figure 2.** ROC curves for standard musculoskeletal index (A) and upper limb musculoskeletal index (B)



Черная кривая – все пациенты, синяя – мужчины, фиолетовая – женщины

● **Таблица 2.** Сравнение диагностических характеристик скелетно-мышечных индексов для диагностики саркопении при циррозе печени
 ● **Table 2.** Comparison of diagnostic characteristics of musculoskeletal indices for the diagnosis of sarcopenia in liver cirrhosis

Характеристики	Стандартный скелетно-мышечный индекс	Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей
Чувствительность, % (95% ДИ)		
Общая группа	46,15 (30,09–62,82)	61,54 (44,62–76,64)
Мужчины	75 (47,62–92,73)	62,5 (35,43–84,8)
Женщины	56,52 (34,49–76,81)	86,96 (66,41–97,22)
Специфичность, % (95% ДИ)		
Общая группа	70 (45,72–88,11)	80 (56,34–94,27)
Мужчины	57,14 (18,4–90,1)	85,71 (42,13–99,64)
Женщины	69,23 (38,57–90,91)	69,23 (38,57–90,91)
Точность, % (95% ДИ)		
Общая группа	54,24 (40,75–67,28)	67,80 (54,36–79,38)
Мужчины	69,57 (47,08–86,79)	69,57 (47,08–86,79)
Женщины	61,11 (43,46–76,86)	80,56 (63,98–91,81)

ДИ – доверительный интервал.

исследования и в контроле и имел преимущество перед стандартным СМИ по чувствительности, специфичности и точности как для мужчин, так и для женщин. Качество модели оценки снижения мышечной массы для СМИ ВК у женщин было хорошим (AUC = 0,776), у мужчин – очень хорошим (AUC = 0,821).

Такое преимущество СМИ ВК перед стандартным СМИ может быть обусловлено тем, что более половины наших пациентов (62%) имело отеки нижних конечностей. Задержка жидкости с развитием отеочно-асцитического синдрома является наиболее частым осложнением продвинутых стадий ЦП, ее частота увеличивается по мере прогрессирования заболевания, достигая 50% в течение 10 лет после дебюта цирроза [25]. Отеки нижних конечностей искажают результаты оценки мышечной массы аппендикулярного скелета при помощи ДРА из-за неспособности метода отличить мышцы от воды.

Сходные результаты получены в исследовании M. Sinclair [26], в котором сообщалось, что низкая тощая масса рук была лучшим предиктором смертности, чем низкие показатели стандартного СМИ и тощей массы ног у мужчин, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. В исследовании C. Eriksen [27], включавшем 231 мужчину и 84 женщины с ЦП (все классы по Чайлд – Пью) и 315 здоровых контрольной группы, СМИ ВК показал более тесную ассоциацию, чем стандартный СМИ или СМИ нижних конечностей.

В патогенезе саркопении у пациентов с ЦП участвует несколько механизмов. Одним из наиболее значимых факторов является недостаточное питание пациентов, которое особенно ярко выражено в группе алкогольной этиологии заболевания. У этих пациентов в большей степени отмечается снижение потребления, усвоения пищи, витаминов вследствие употребления алкоголя, что приводит

к изменению состава тела [13]. В нашем исследовании более половины пациентов – 24 (62%) имело алкогольную этиологию цирроза.

Также значимыми факторами развития саркопении при ЦП является изменение протеостаза скелетных мышц, системное воспаление и изменение микробиома кишечника. Потеря белков, обусловленная повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника, развивается вследствие портальной гипертензии и часто наблюдается при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода [28].

Среди основных патогенетических факторов, способствующих развитию саркопении у пациентов с ЦП, рассматриваются гипераммониемия, снижение уровня половых гормонов и содержания аминокислот с разветвленной боковой цепью (Branched-Chain Amino Acids, BCAA). Особое значение отводится гипераммониемии, развивающейся вследствие порто-системного шунтирования крови и печеночно-клеточной недостаточности. На фоне гипераммониемии включаются процессы протеолиза, аутофагии, митохондриальной окислительной дисфункции в скелетных мышцах, что служит причиной снижения их функции и потери мышечной массы [13, 29, 30]. В условиях снижения детоксикационной функции печени уменьшение содержания BCAA ведет к снижению мышечной массы за счет утилизации аммиака мышечной тканью в реакции синтеза глутамина [14]. Снижение уровня тестостерона и увеличение отношения эстрогенов к андрогенам у пациентов с ЦП также являются причиной снижения синтеза и повышенной деградации мышечного белка [31, 32].

Саркопения у пациентов с ЦП рассматривается как фактор риска развития печеночной энцефалопатии и ассоциирована с неблагоприятными клиническими исходами, а также с двукратным повышением риска смерти

у пациентов с ЦП и неблагоприятно влияет на посттрансплантационные исходы [6, 33].

Полученные нами результаты по пороговым значениям СМИ ВК в общей группе – 1,47 кг/м² для мужчин – 1,91 кг/м² и для женщин – 1,47 кг/м² в исследованной когорте пациентов ранее не описаны. При использовании этих значений в клинической практике необходимо учитывать, что они были получены на ограниченной выборке пациентов с декомпенсированным ЦП, преимущественно алкогольной этиологии и низким скорректированным ИМТ.

Для более широкого использования СМИ ВК необходимо проведение исследований на больших группах пациентов с различной этиологией заболевания печени и в различных возрастных группах. Еще одним направлением будущих исследований может служить изучение СМИ ВК у пациентов с циррозом печени и ожирением, т. к. внутримышечные жировые включения могут влиять на результаты оценки мышечной ткани методом ДРА [34, 35]. Основным компонентом саркопении является снижение мышечной массы, силы и функции мышц. Объективная оценка с помощью ДРА дает возможность определять мышечную массу. Включение в оценку всех трех компонентов позволит наиболее полно диагностировать саркопению у пациентов с ЦП.

ВЫВОДЫ

Пороговые значения стандартного СМИ методом ДРА для диагностики потери массы у пациентов с ЦП класса В-С по Чайлд – Пью и средним возрастом 52 года выше, чем пороговые значения для диагностики возрастной потери мышечной массы. Использование этих показателей поможет корректно оценивать мышечную массу у пациентов с ЦП в определенных возрастных группах. Для оценки мышечной массы пациентов с декомпенсированным ЦП и наличием отеков нижних конечностей преимущество перед стандартным СМИ по чувствительности, специфичности и точности как для мужчин, так и для женщин имеет СМИ ВК. Применение данного показателя у пациентов с ЦП с отеками нижних конечностей позволяет более точно оценить мышечную массу. Представленные пороговые значения для СМИ ВК могут быть использованы для обоих полов, что ранее не изучалось у пациентов с ЦП. Эти данные легко применимы для широкой клинической практики, что позволит объективно оценивать результаты коррекции саркопении при циррозе печени.



Поступила / Received 26.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2024

Принята в печать / Accepted 26.08.2024

Список литературы / References

- Ginès P, Krag A, Abalde JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10308):1359–7136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X).
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245–266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8).
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Tuo S, Yeo YH, Chang R, Wen Z, Ran Q, Yang L et al. Prevalence of and associated factors for sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2024;43(1):84–94. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.11.008>.
- Khoury BE, Khazaka S, Chalhoub N, Habib FA, Saba L, Sarkis Y et al. Myosteatosis and Frailty Factors associated with the occurrence of Complications in Cirrhotic patients: MYOFACC study. *Ann Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;7(1):19–27. <https://doi.org/10.29328/journalacgh.1001041>.
- Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktinjo M, Mauro E, Hamaguchi Y et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;76(3):588–599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.006>.
- Fox R, Stenning K, Slee A, Macnaughtan J, Davies N. Sarcopenia in liver cirrhosis: Prevalence, pathophysiology and therapeutic strategies. *Anal Biochem*. 2022;647:114581. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2022.114581>.
- Островская АС, Маевская МВ. Саркопения и мальнутриция у пациентов с заболеваниями печени. *Медицинский совет*. 2023;17(18):35–42. <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.
- Ostrovskaya AS, Maevskaya MV. Sarcopenia and malnutrition in patients with liver diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-374>.
- Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(9990):266–273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6).
- Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1199–1204. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx245>.
- Hu F-J, Liu H, Liu X-L, Jia S-L, Hou L-S, Xia X et al. Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1095–1104. <https://doi.org/10.2147/CIA.S311081>.
- Bozic D, Grgurevic I, Mamic B, Capkun V, Bilandzic-Ivisevic J, Ivanovic T et al. Detection of Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis Using the Bioelectrical Impedance Analysis. *Nutrients*. 2023;15(15):3335. <https://doi.org/10.3390/nu15153335>.
- Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarthy S et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol Baltim Md*. 2021;74(3):1611–1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>.
- Kamimura H, Sato T, Natsui K, Kobayashi T, Yoshida T, Kamimura K et al. Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1425. <https://doi.org/10.3390/ijms22031425>.
- Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol WJG*. 2015;21(39):10982–10993. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.10982>.
- Lindqvist C, Brismar TB, Majeed A, Wahlin S. Assessment of muscle mass depletion in chronic liver disease: Dual-energy x-ray absorptiometry compared with computed tomography. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2019;61:93–98. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.031>.
- Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, Torrinhas RS, Andraus W, D'Albuquerque LAC et al. Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(1):24–36. <https://doi.org/10.1177/0148607117701400>.
- Belarmino G, Torrinhas RS, Magalhães NV, Heymsfield SB, Waitzberg DL. New anthropometric and biochemical models for estimating appendicular skeletal muscle mass in male patients with cirrhosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2021;84:111083. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.11.1083>.
- Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abalde JG et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1473–1480.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.040>.
- Гавриленко ДИ, Гавриленко ТЕ, Родина ЕВ. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023;22(2):27–34. 2023. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/24831>.
- Haurylenka DI, Haurylenka TY, Rodina EV. Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 2. Assessment of sarcopenia and correction of eating disorders. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2023;22(2):27–34. (In Russ.) Available at: <https://elib.vsmu.by/handle/123/24831>.
- Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>.

22. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.005>.
23. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025>.
24. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43(6):748–759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>.
25. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM.* 2008;101(2):71–85. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm121>.
26. Sinclair M, Hoermann R, Peterson A, Testro A, Angus PW, Hey P et al. Use of Dual X-ray Absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia-associated mortality risk. *Liver Int.* 2019;39(6):1089–1097. <https://doi.org/10.1111/liv.14071>.
27. Eriksen CS, Kimer N, Suetta C, Møller S. Arm lean mass determined by dual-energy X-ray absorptiometry is superior to characterize skeletal muscle and predict sarcopenia-related mortality in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):729–740. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00478.2020>.
28. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, Valenza V, Marrone G, Sganga G et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4814–4834. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4814>.
29. Dasarathy S, Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(1):30–36. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000426>.
30. Bunchorntavakul C. Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis: Assessment and Management. *Med Clin North Am.* 2023;107(3):589–604. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.12.007>.
31. Xia Z, Cholewa J, Zhao Y, Shang HY, Yang YQ, Araújo Pessôa K et al. Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Up-Dated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention. *Front Physiol.* 2017;8:434. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00434>.
32. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(2):244–251. <https://doi.org/10.1111/jgh.12695>.
33. Надинская МЮ, Маевская МВ, Бакулин ИГ, Бессонова ЕН, Буеверов АО, Жаркова МС и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
34. Nacht M, De Rudder M, Thissen J, Schakman O, Bouzin C, Horsmans Y et al. Myosteatosis rather than sarcopenia associates with non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease preclinical models. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(1):144–158. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12646>.
35. Linge J, Ekstedt M, Dahlqvist Leinhard O. Adverse muscle composition is linked to poor functional performance and metabolic comorbidities in NAFLD. *JHEP Rep Innov Hepatol.* 2021;3(1):100197. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100197>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.С. Островская, М.В. Маевская

Концепция и дизайн исследования – А.С. Островская, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Написание текста – А.С. Островская

Сбор и обработка материала – А.С. Островская, Е.А. Васильцова, Ю.О. Чвилева, М.П. Шапка

Обзор литературы – А.С. Островская

Анализ материала – А.С. Островская, М.В. Маевская, М.Ю. Надинская, К.А. Гуляева

Статистическая обработка – К.М. Лобан, А.С. Островская

Редактирование – М.Ю. Надинская, М.В. Маевская, М.С. Жаркова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.С. Островская, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya

Study concept and design – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

Text development – Anna S. Ostrovskaya

Collection and processing of material – Anna S. Ostrovskaya, Ekaterina A. Vasiltsova, Yulia O. Chvileva, Margarita P. Shapka

Literature review – Anna S. Ostrovskaya

Material analysis – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Maria Yu. Nadinskaia, Kseniya A. Gulyaeva

Statistical processing – Konstantin M. Loban, Anna S. Ostrovskaya

Editing – Maria Yu. Nadinskaia, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova

Approval of the final version of the article – Anna S. Ostrovskaya, Marina V. Maevskaya, Vladimir T. Ivashkin

Информация об авторах:

Островская Анна Сергеевна, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; liver.orc@mail.ru

Лобан Константин Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела абдоминальной хирургии Научно-исследовательского института клинической хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8333-2398>; loban_km@rsmu.ru

Шапка Маргарита Петровна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2742-779>; shapka_m_p@staff.sechenov.ru

Васильцова Екатерина Андреевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0007-5170-5464>; vasiltsova.c@yandex.ru

Чвилева Юлия Олеговна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-0897-4552>; chvileva.yulya@mail.ru

Надинская Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>; nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Гуляева Ксения Александровна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>; xen59@mail.ru

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna S. Ostrovskaya, Physician of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>; ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; liver.orc@mail.ru

Konstantin M. Loban, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Abdominal Surgery Department of the Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8333-2398>; loban_km@rsmu.ru

Margarita P. Shapka, Doctor of the Department of Radiation Diagnostics Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2742-7795>; shapka_m_p@staff.sechenov.ru

Ekaterina A. Vasiltsova, Student of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5170-5464>; vasiltsova.c@yandex.ru

Yulia O. Chvileva, Student of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0897-4552>; chvileva.yulya@mail.ru

Maria Yu. Nadinskaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>; nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru

Kseniya A. Gulyaeva, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>; xen59@mail.ru

Vladimir T. Ivashkin, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>; ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru

Фенотип МАИТ-клеток в крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* в зависимости от выраженности фиброза печени

В.В. Цуканов[✉], gastro@imprn.ru, Н.Е. Веселова, А.В. Васютин, А.А. Савченко, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

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

Резюме

Введение. МАИТ-клетки – новая субпопуляция Т-клеток, осуществляющая протекцию слизистых барьеров против проникновения инородных субстанций. Работ, посвященных участию этих клеток в патогенезе паразитарных заболеваний, практически нет.

Цель. Определить фенотип МАИТ-клеток в крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) в зависимости от выраженности фиброза печени.

Материалы и методы. Всего было обследовано 78 больных с инвазией *O. felineus* (мужчин – 42, женщин – 36) и 26 лиц контрольной группы (14 мужчин и 12 женщин). Диагностика описторхоза осуществлялась методами копроовоскопии и микроскопии дуоденального содержимого. Всем больным была осуществлена эластометрия печени на аппаратах Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия) с определением степени фиброза печени по METAVIR. Оценка фенотипического состава лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). Выделяли Т-клетки, Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты, после чего на поверхности исследуемых клеток оценивали наличие NCR Va7.2 и CD161.

Результаты. Содержание МАИТ Т-хелперов было снижено у пациентов с инвазией *O. felineus* в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$). У МАИТ Т-цитотоксических клеток подобной закономерности не определялось ($p = 0,5$). У пациентов с фиброзом печени F2 по METAVIR, в сравнении с лицами F0 по METAVIR, наблюдалось уменьшение общего количества Т-клеток, Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, а также МАИТ Т-хелперов и МАИТ Т-цитотоксических клеток. Так, содержание Т-хелперов CD161⁺ NCR Va7.2⁺ составило 0,020% [0,004–0,042%] у больных описторхозом с F0 по METAVIR и 0,0% [0,0–0,003%] у пациентов с фиброзом печени F2 по METAVIR ($p = 0,001$). Для Т-цитотоксических клеток CD161⁺ NCR Va7.2⁺ эти показатели составили, соответственно, 1,47% [0,41–2,49%] и 0,12% [0,07–0,31%] ($p < 0,001$).

Выводы. Дальнейшее изучение МАИТ-клеток у больных с патологией печени обладает несомненными перспективами для создания новых лечебно-диагностических технологий.

Ключевые слова: МАИТ-клетки, *Opisthorchis felineus*, фиброз печени, Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, NCR Va7.2, CD161

Для цитирования: Цуканов ВВ, Веселова НЕ, Васютин АВ, Савченко АА, Тонких ЮЛ, Борисов АГ. Фенотип МАИТ-клеток в крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* в зависимости от выраженности фиброза печени. *Медицинский совет*. 2024;18(15):139–145. <https://doi.org/10.21518/ms2024-338>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Blood MAIT cells phenotype in patients with *Opisthorchis felineus* invasion depending on the severity of liver fibrosis

Vladislav V. Tsukanov[✉], gastro@imprn.ru, Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin, Andrey A. Savchenko, Julia L. Tonkikh, Alexander G. Borisov

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. MAIT cells are a new subpopulation of T cells that protect mucous barriers against penetration of foreign substances. There are practically no studies devoted to the participation of these cells in the pathogenesis of parasitic diseases.

Aim. To study the phenotype of blood MAIT cells in patients with *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion depending on the severity of liver fibrosis.

Materials and methods. A total of 78 patients with *O. felineus* invasion (42 men and 36 women) and 26 control group individuals (14 men and 12 women) were examined. Opisthorchiasis was diagnosed using coproovoscopy and duodenal contents microscopy. All patients underwent liver elastometry using Aixplorer (France) or Siemens Acuson S2000 (Germany) systems with determination of the liver fibrosis degree according to METAVIR. The phenotype composition of lymphocytes was investigated using a Navios flow cytometer (Beckman Coulter, USA). T cells, T helpers, and T cytotoxic lymphocytes were isolated and the presence of NCR Va7.2 and CD161 on the surface of these cells was assessed.

Results. The content of MAIT T-helpers was decreased in patients with *O. felinus* invasion compared to healthy individuals ($p < 0.001$). In MAIT T-cytotoxic cells, a similar pattern was not detected ($p = 0.5$). In patients with liver fibrosis F2 according to METAVIR compared to individuals with F0 according to METAVIR, a decrease in the total number of T-cells, T-helpers and T-cytotoxic cells, as well as MAIT T-helpers and MAIT T-cytotoxic cells was observed. Thus, the content of CD161⁺ NCR Va7.2⁺ T-helpers was 0.020% [0.004–0.042%] in patients with opisthorchiasis with F0 according to METAVIR and 0.0% [0.0–0.003%] in individuals with liver fibrosis F2 according to METAVIR ($p = 0.001$). For CD161⁺ NCR Va7.2⁺ T-cytotoxic cells, these indicators were, respectively, 1.47% [0.41–2.49%] and 0.12% [0.07–0.31%] ($p < 0.001$).

Conclusion. Further study of MAIT cells in patients with liver pathology has undoubted prospects for the creation of new therapeutic and diagnostic technologies.

Keywords: MAIT cells, *Opisthorchis felinus*, liver fibrosis, T-helpers, T-cytotoxic cells, NCR Va7.2, CD161

For citation: Tsukanov VV, Natalia EV, Vasyutin AV, Savchenko AA, Tonkikh JuL, Borisov AG. Blood MAIT cells phenotype in patients with *Opisthorchis felinus* invasion depending on the severity of liver fibrosis. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(15):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-338>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В организме существуют барьеры, разделяющие внутреннюю и внешнюю среду. Эти барьеры включают кожу и слизистые оболочки полости рта, респираторных путей, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, они избирательно проницаемы, что обеспечивает пассаж воды, ионов, нутриентов и предотвращает проникновение патогенов и токсинов. Протекцию слизистых барьеров против проникновения инородных субстанций осуществляют иннатные и адаптивные иммунные клетки, в число которых входят ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки (mucosal-associated invariant T-cells, MAIT-клетки) [1]. MAIT-клетки находятся преимущественно в печени и крови. MAIT-клетки также называют иннатно-подобными или «нетрадиционными» (unconventional) Т-лимфоцитами, которые являются мостом между иннатным и адаптивным иммунитетом [2]. Основной функцией MAIT-клеток является распознавание бактериальных компонентов и защита от инфекционных патогенов и поддержание эпителиального гомеостаза при помощи взаимодействия с локальной микробиотой [3]. В современных обзорах MAIT-клетки называют «новой гвардией печени» в связи со способностью участвовать в создании вторичного барьера (firewall), защищающего печень от проникновения бактерий и других инородных агентов [4, 5]. В последние годы предпринимаются попытки изучения роли MAIT-клеток в генезе фиброза печени. Концепция этой ассоциации объясняется вероятным этиологическим действием инфекционных факторов в развитии воспаления и участием в этом процессе Т-лимфоцитов [2, 6].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изменениям MAIT-клеток при бактериальных инфекциях [7–9], исследования по изучению роли этих клеток при паразитарных инвазиях единичны. В 2024 г. была опубликована статья, посвященная изучению фенотипа и функции MAIT-клеток у больных альвеококкозом [10]. Однако исследования по изменениям этих клеток при трематодозах полностью отсутствуют.

Цель исследования – определить фенотип MAIT-клеток в крови у больных с инвазией *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*) в зависимости от выраженности фиброза печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический осмотр, лабораторная диагностика, эластометрия печени и оценка фенотипического состава MAIT-клеток в крови методом проточной цитометрии выполнены на базе терапевтического отделения НИИ медицинских проблем Севера (г. Красноярск) и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» (г. Красноярск) у 78 больных с инвазией *O. felinus* (средний возраст $38,7 \pm 5,9$ года; мужчин – 42, женщин – 36) и 26 лиц контрольной группы (средний возраст $37,5 \pm 6,1$ года; 14 мужчин и 12 женщин). Контрольная группа состояла из практически здоровых лиц с исключенными во время профилактического осмотра выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем, отсутствием жалоб на состояние здоровья, имеющих нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови, отсутствие маркеров к вирусным гепатитам В и С, отрицавшими в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Диагностика инвазии *O. felinus* осуществлялась при помощи микроскопии дуоденальной желчи и копроовоскопии. Дуоденальное зондирование выполнялось после предварительной 3-дневной подготовки с ограничениями в диете газообразующих продуктов, сладких, жирных блюд и после 12-часового голодания. Выполнялось получение классически трех порций желчи – «А», «В» и «С» (дуоденальная, пузырная и печеночная), извлеченных до и после стимулирования двигательной активности желчного пузыря. Для стимулирования двигательной активности желчного пузыря применяли 30 мл 30%-ного раствора сернокислой магнезии. Исследование продолжалось в течение всего времени истечения пузырной порции и еще 15–20 мин после появления светлой печеночной порции. В каждой порции определялся объем, цвет, выполнялось ее макроскопическое описание, в последующем проводилась микроскопия нативных мазков желчи по 5–10 образцов из всех порций. Наиболее информативными считались порции «В» и «С». Также при углубленном поиске выполнялась микроскопия и осадка желчи после ее центрифугирования с целью увеличения эффективности поиска яиц описторхисов. Исследование фекалий на наличие описторхоза выполнялось по методу Като – метод толстого мазка

под целлофаном. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Степень фиброза печени исследовалась методом сдвиговой волновой транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция), Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза осуществлялась по шкале METAVIR [6]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 – (5,9–7,2 кПа), что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – (7,3–9,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами; F3 – (9,6–12,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу со множественными септами – (мостовидными) с порто-портальными и портоцентрными септами; F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Забор крови для исследования показателей MAIT-клеток производили утром натощак. Оценку фенотипического состава лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой пятицветной иммунофлуоресценции цельной периферической крови на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). В основе протокола гейтирования лежало выделение фракции лимфоцитов за счет экспрессии панлейкоцитарного маркера CD45. Используя специфичность взаимодействия моноклональных антител к CD3, CD4 и CD8, выделяли Т-клетки, Т-хелперы и Т-цитотоксические клетки (Т-ЦК), после чего оценивали наличие Т-клеточного рецептора NCR Va7.2 и маркера CD161 на поверхности исследуемых клеток (рисунок). Для обеспечения высокой достоверности анализа в каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Все исследования выполнены после подписания испытуемыми информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Протокол исследования был одобрен ЛЭК ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (протокол №3 от 15.09.2021).

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью вычисления медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде нижнего

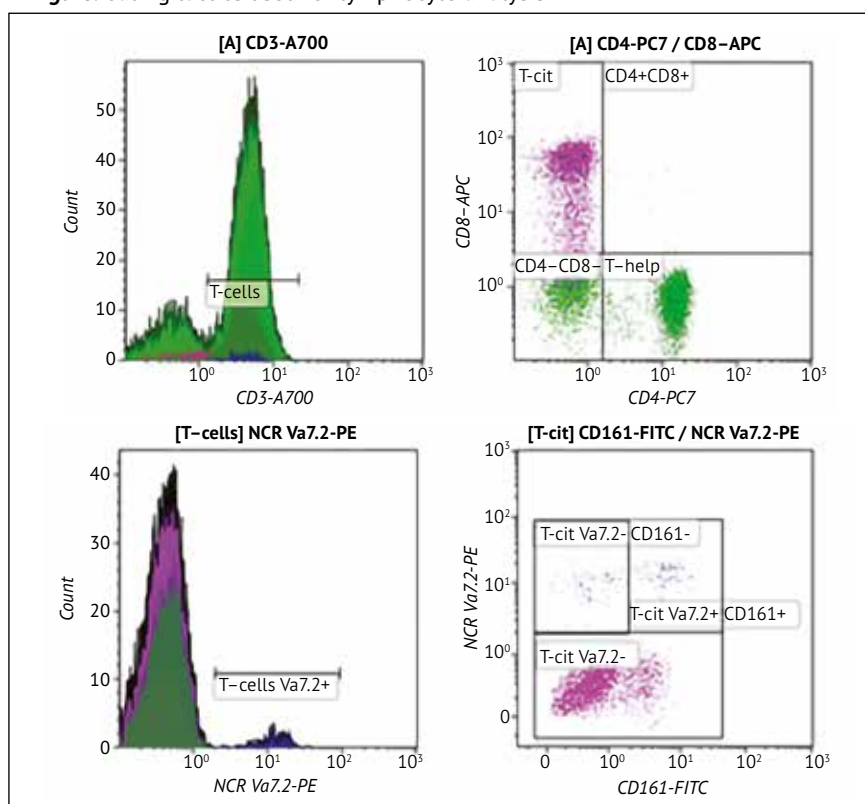
и верхнего квартилей (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили методом проточной цитометрии фенотипические показатели Т-клеток крови у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами. Общее содержание Т-клеток не отличалось в сравниваемых группах. Содержание Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD8^-$) было незначительно снижено у больных с инвазией *O. felinus*. Заслуживает внимание, что содержание Т-клеток, не относящихся к Т-хелперам и Т-цитотоксическим клеткам, имело отличия в группе больных и у пациентов контрольной группы. В частности, уровень $CD3^+CD4^-CD8^-$ -клеток был существенно выше у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами (табл. 1). Полученные данные обособывают интерес к изучению новых субпопуляций Т-клеток и их вероятной роли в развитии патологии.

Регистрировались определенные отличия в показателях MAIT Т-хелперов и MAIT Т-цитотоксических клеток у больных описторхозом. Если содержание Т-хелперов $CD161^+$ NCR Va7.2⁺ (MAIT) и $CD161^+$ NCR Va7.2⁻ было значительно снижено у пациентов с инвазией *O. felinus* в сравнении со здоровыми лицами, то у MAIT Т-цитотоксических клеток подобной закономерности не определялось (табл. 2). Это может объясняться выраженной целесообразностью сохранения эффекторных функций Т-лимфоцитов у больных паразитозом

- **Рисунок.** Тактика гейтирования, применяемая для анализа лимфоцитов
- **Figure.** Gating tactics used for lymphocyte analysis



- **Таблица 1.** Количественные показатели Т-клеток у больных с инвазией *O. felinus* и контрольных лиц
● **Table 1.** Quantitative parameters of T cells in patients with *O. felinus* invasion and control individuals

Группы. Показатель (% от количества лимфоцитов)	Больные описторхозом, n = 78		Контрольная группа, n = 26		p
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	
Т-клетки (CD3 ⁺)	75,53	71,65–78,38	77,26	75,44–82,02	=0,3
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻)	44,95	39,95–49,57	49,61	43,20–56,05	=0,08
Т-ЦК (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD4 ⁻)	23,56	18,95–27,38	23,19	20,27–26,30	=0,83
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ -клетки	0,39	0,28–0,89	0,32	0,21–0,45	=0,07
CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ -клетки	3,90	2,48–8,08	2,39	1,35–5,12	=0,02

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Манна – Уитни; Т-ЦК – Т-цитотоксические клетки.

- **Таблица 2.** Количественные показатели MAIT Т-хелперов и MAIT Т-ЦК у больных с инвазией *O. felinus* и контрольных лиц
● **Table 2.** Quantitative indicators of MAIT T-helpers and MAIT T-CC in patients with *O. felinus* invasion and control individuals

Группы. Показатель (% от количества лимфоцитов)	Больные описторхозом, n = 78		Контрольная группа, n = 26		p
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	
Т-хелперы CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁺	0,40	0,42–0,63	0,57	0,49–0,62	=0,28
Т-хелперы CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁻	0,004	0,000–0,016	0,035	0,025–0,064	<0,001
Т-хелперы CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁺	43,47	39,31–48,10	42,71	40,67–52,02	=0,45
Т-хелперы CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁻	0,107	0,022–0,497	2,33	1,30–3,28	<0,001
Т-ЦК CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁺	0,81	0,49–1,17	0,88	0,63–1,21	=0,44
Т-ЦК CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁻	0,93	0,17–2,02	1,01	0,42–1,74	=0,62
Т-ЦК CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁺	20,60	16,61–24,35	20,29	15,68–23,09	=0,52
Т-ЦК CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁻	0,34	0,20–0,61	0,44	0,20–0,90	=0,36

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Манна – Уитни; Т-ЦК – Т-цитотоксические клетки.

и нарушением координирующей функции Т-хелперов при патологии.

Среди пациентов с инвазией *O. felinus* у 46,2% определен фиброз печени F0 по METAVIR, у 30,8% – F1, у 23,1% – F2 по METAVIR. При изучении иммунологических показателей в зависимости от выраженности фиброза печени у больных описторхозом мы получили более выраженные закономерности. У пациентов с фиброзом печени F2 по METAVIR, в сравнении с лицами F0 по METAVIR, наблюдалось значительное снижение общего количества Т-клеток, Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD4⁻) и незначительное снижение Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD8⁻), что свидетельствовало о выраженной дисфункции иммунной системы при сочетании описторхоза и выраженного фиброза печени. Содержание Т-клеток, не относящихся к Т-хелперам и Т-цитотоксическим клеткам, не отличалось у больных описторхозом с разной степенью выраженности фиброза печени (табл. 3).

- **Таблица 3.** Количественные показатели Т-клеток у больных с инвазией *O. felinus* в зависимости от выраженности фиброза печени
● **Table 3.** Quantitative parameters of T cells in patients with *O. felinus* invasion depending on the severity of liver fibrosis

Выраженность фиброза. Показатель (% от количества лимфоцитов)	1. F0 по METAVIR, n = 36		2. F1 по METAVIR, n = 24		3. F2 по METAVIR, n = 18		p
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	
Т-клетки (CD3 ⁺)	78,38	73,63–83,06	75,34	68,94–79,13	69,76	66,72–76,73	p ₁₋₂ =0,47; p ₂₋₃ =0,1; p ₁₋₃ =0,007
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻)	46,43	40,85–51,20	45,83	40,25–49,84	42,53	37,75–48,63	p ₁₋₂ =0,82; p ₂₋₃ =0,17; p ₁₋₃ =0,11
Т-ЦК (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD4 ⁻)	27,38	22,32–30,00	25,15	20,00–28,09	22,49	18,95–26,37	p ₁₋₂ =0,27; p ₂₋₃ =0,21; p ₁₋₃ =0,01
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ -клетки	0,42	0,26–0,91	0,38	0,29–1,01	0,35	0,28–0,80	p ₁₋₂ =0,79; p ₂₋₃ =0,72; p ₁₋₃ =0,66
CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ -клетки	3,77	2,33–8,01	3,96	2,57–8,08	4,26	2,90–8,26	p ₁₋₂ >0,9; p ₂₋₃ =0,86; p ₁₋₃ =0,73

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Манна – Уитни; Т-ЦК – Т-цитотоксические клетки.

Можно предположить, что CD3⁺CD4⁺CD8⁻-клетки участвуют в патогенезе инвазии *O. felineus*, но при этом не оказывают влияния на развитие фиброза печени.

У больных описторхозом с фиброзом печени F2 по METAVIR отмечалось значительное снижение Т-хелперов CD161⁺ NCR Va7.2⁺ и CD161⁺ NCR Va7.2⁻ в сравнении с лицами с фиброзом печени F0 по METAVIR (табл. 4). Как мы показывали ранее, эти же субпопуляции значительно снижались при инвазии *O. felineus*.

Т-цитотоксические клетки CD161⁺ NCR Va7.2⁺ и CD161⁺ NCR Va7.2⁻ также значительно снижались у больных описторхозом с фиброзом печени F2 по METAVIR в сравнении с пациентами с фиброзом печени F0 по METAVIR (табл. 5). Таким образом, развитие фиброза печени при инвазии *O. felineus* сопровождалось снижением как MAIT Т-хелперов, так и MAIT Т-цитотоксических клеток в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, работы по изучению MAIT-клеток при паразитарных инвазиях практически отсутствуют. Только в одной статье, посвященной исследованию MAIT-клеток при паразитозе, было включено 29 образцов крови и 10 биоптатов печени пациентов с инвазией *Echinococcus multilocularis* [10]. В этом исследовании было обнаружено, что количество MAIT-клеток снижалось в периферической крови и увеличивалось в тканях печени. Циркулирующие MAIT-клетки демонстрировали фенотипы активации и истощения, а внутрипеченочные MAIT-клетки показывали увеличение фенотипов активации с повышенным уровнем интерферона- γ (ИФН- γ) и интерлейкина (ИЛ) -17A, а также высокую экспрессию хемокинового рецептора CXCR5. Частота циркулирующих MAIT-клеток коррелировала с размером повреждений и нарушениями функции печени у пациентов с альвеококкозом.

Содержание MAIT-клеток при патологии печени активно изучается. Обнаруженное нами снижение фенотипов MAIT-клеток в крови у пациентов с выраженным фиброзом печени можно объяснить двумя патогенетическими механизмами. Во-первых, феномен дисфункции Т-клеток (или истощение Т-клеток) ранее был хорошо изучен при хроническом вирусном гепатите С [11]. Хроническая стимуляция антигеном в течение длительного времени приводит к глубокой потере функции Т-клеток [12, 13], что в дальнейшем закрепляется изменениями

● **Таблица 4.** Количественные показатели MAIT Т-хелперов у больных с инвазией *O. felineus* в зависимости от выраженности фиброза печени

● **Table 4.** Quantitative indicators of MAIT T-helpers in patients with *O. felineus* invasion depending on the severity of liver fibrosis

Выраженность фиброза. Показатель (% от количества лимфоцитов)	1. F0 по METAVIR, n = 36		2. F1 по METAVIR, n = 24		3. F2 по METAVIR, n = 18		p
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	
Т-хелперы CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁺	0,51	0,42–0,66	0,48	0,42–0,58	0,46	0,42–0,67	p ₁₋₂ =0,82; p ₂₋₃ >0,9; p ₁₋₃ =0,63
Т-хелперы CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁻	0,020	0,004–0,042	0,002	0,000–0,007	0,000	0,000–0,003	p ₁₋₂ =0,002; p ₂₋₃ =0,31; p ₁₋₃ =0,001
Т-хелперы CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁻	45,41	39,29–50,08	44,82	39,82–47,98	42,14	37,11–47,07	p ₁₋₂ =0,75; p ₂₋₃ =0,31; p ₁₋₃ =0,22
Т-хелперы CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁻	0,24	0,03–1,18	0,13	0,02–0,37	0,04	0,01–0,13	p ₁₋₂ =0,15; p ₂₋₃ =0,32; p ₁₋₃ =0,03

Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Манна – Уитни

● **Таблица 5.** Количественные показатели MAIT Т-цитотоксических клеток у больных с инвазией *O. felineus* в зависимости от выраженности фиброза печени

● **Table 5.** Quantitative indicators of MAIT T-cytotoxic cells in patients with *O. felineus* invasion depending on the severity of liver fibrosis

Выраженность фиброза. Показатель (% от количества лимфоцитов)	1. F0 по METAVIR, n = 36		2. F1 по METAVIR, n = 24		3. F2 по METAVIR, n = 18		p
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	
Т-ЦК CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁺	0,91	0,53–1,17	0,83	0,49–1,14	0,62	0,43–1,49	p ₁₋₂ =0,79; p ₂₋₃ =0,69; p ₁₋₃ =0,56
Т-ЦК CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁺	1,47	0,41–2,49	1,02	0,41–1,74	0,12	0,07–0,31	p ₁₋₂ =0,39; p ₂₋₃ =0,004; p ₁₋₃ <0,001
Т-ЦК CD161 ⁻ NCR Va7.2 ⁻	22,08	17,75–26,07	20,48	16,08–24,44	19,63	15,14–23,85	p ₁₋₂ =0,74; p ₂₋₃ >0,9; p ₁₋₃ =0,51
Т-ЦК CD161 ⁺ NCR Va7.2 ⁻	0,42	0,23–0,80	0,37	0,22–0,64	0,12	0,04–0,33	p ₁₋₂ =0,57; p ₂₋₃ =0,02; p ₁₋₃ =0,02


Примечание: достоверность различий показателей вычислена при помощи критерия Манна – Уитни; Т-ЦК – Т-цитотоксические клетки.

транскрипционной и эпигенетической программ [14, 15]. В свою очередь, снижение функционального состояния Т-клеток ассоциировано с увеличением продукции воспалительных сигналов, участвующих в активации звездчатых клеток [16]. Вторая концепция сводится к тому, что MAIT-клетки в процессе защиты печени от системного воспаления и бактерий могут активировать функции, обладающие разрушительным потенциалом [17, 18]. При этом MAIT-клетки печени секретируют большое количество провоспалительных и фиброгенных цитокинов, таких как ИФН- γ , фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и ИЛ-17 [19, 20]. Результаты исследования по MR1-зависимой активации MAIT-клеток с помощью звездчатых клеток печени показали, что взаимодействие между звездчатыми клетками печени и MAIT-клетками может реципрокно

усиливать их профиброзные свойства [21]. Среди других цитокинов, секретлируемых МАИТ-клетками, которые могут быть вовлечены в про- или антифиброзные процессы в печени, выделяют ИЛ-22, ИЛ-26 и ИФН- γ [2]. В экспериментальных работах было показано, что ИЛ-22 обладает антифибротическим эффектом [22], ИЛ-26, напротив, был описан как профиброгенный [23], а роль ИФН- γ в фиброгенезе является неоднозначной [24].

Выводы

Таким образом, мы выполнили исследование, в котором продемонстрировали, что МАИТ-клетки ассоциированы с фиброзом печени у пациентов с инвазией *O. felinus*. У больных с описторхозом и фиброзом печени F2 по METAVIR, в сравнении с лицами F0 по METAVIR, наблюдалось

значительное снижение общего количества Т-клеток (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD8⁻) и Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD4⁻), а также МАИТ Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺CD8⁻CD161⁺ NCR Va7.2⁺) и МАИТ Т-цитотоксических клеток (CD3⁺CD8⁺CD4⁻CD161⁺ NCR Va7.2⁺), что свидетельствовало о выраженной дисфункции иммунной системы при сочетании описторхоза и выраженного фиброза печени. В целом можно полагать, что угнетение МАИТ-клеток свидетельствует об актуальности понимания инфекционного воспаления в печени в качестве триггера фиброза. С нашей точки зрения, дальнейшее изучение МАИТ-клеток у больных с патологией печени обладает несомненными перспективами для создания новых лечебно-диагностических технологий. 

Поступила / Received 07.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2024

Принята в печать / Accepted 09.07.2024

Список литературы / References

1. Nel I, Bertrand L, Toubal A, Lehen A. MAIT cells, guardians of skin and mucosa? *Mucosal Immunol.* 2021;14(4):803–814. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00391-w>.
2. Mehta H, Lett MJ, Klenerman P, Filipowicz Sinnreich M. MAIT cells in liver inflammation and fibrosis. *Semin Immunopathol.* 2022;44(4):429–444. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00949-1>.
3. Legoux F, Salou M, Lantz O. MAIT Cell Development and Functions: the Microbial Connection. *Immunity.* 2020;53(4):710–723. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.09.009>.
4. Kurioka A, Walker LJ, Klenerman P, Willberg CB. MAIT cells: new guardians of the liver. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(8):e98. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.51>.
5. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra66. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008618>.
6. Bengtsson B, Maucourant C, Sandberg JK, Björkstöm NK, Hagström H. Evaluation of mucosal-associated invariant T-cells as a potential biomarker to predict infection risk in liver cirrhosis. *PLoS ONE.* 2024;19(5):e0294695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294695>.
7. Meermeier EW, Harrieff MJ, Karamooz E, Lewinsohn DM. MAIT cells and microbial immunity. *Immunol Cell Biol.* 2018;96(6):607–617. <https://doi.org/10.1111/imcb.12022>.
8. Klenerman P, Hinks TSC, Ussher JE. Biological functions of MAIT cells in tissues. *Mol Immunol.* 2021;130:154–158. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.12.017>.
9. Amini A, Pang D, Hackstein CP, Klenerman P. MAIT Cells in Barrier Tissues: Lessons from Immediate Neighbors. *Front Immunol.* 2020;11:584521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584521>.
10. Li J, Zhao H, Lv G, Aimulajiang K, Li L, Lin R, Aji T. Phenotype and function of MAIT cells in patients with alveolar echinococcosis. *Front Immunol.* 2024;15:1343567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1343567>.
11. Ha SJ, West EE, Araki K, Smith KA, Ahmed R. Manipulating both the inhibitory and stimulatory immune system towards the success of therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Immunol Rev.* 2008;223:317–333. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00638.x>.
12. Kasprowicz V, Schulze Zur Wiesch J, Kuntzen T, Nolan BE, Longworth S, Berical A. et al. High level of PD-1 expression on hepatitis C virus (HCV)-specific CD8⁺ and CD4⁺ T cells during acute HCV infection, irrespective of clinical outcome. *J Virol.* 2008;82(6):3154–3160. <https://doi.org/10.1128/JVI.02474-07>.
13. Penna A, Pilli M, Zerbini A, Orlandini A, Mezzadri S, Sacchelli L et al. Dysfunction and functional restoration of HCV-specific CD8 responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2007;45(3):588–601. <https://doi.org/10.1002/hep.21541>.
14. Khan O, Giles JR, McDonald S, Manne S, Ngiew SF, Patel KP et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8⁺ T cell exhaustion. *Nature.* 2019;571(7764):211–218. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1325-x>.
15. Alfei F, Kanev K, Hofmann M, Wu M, Ghoneim HE, Roelli P et al. TOX reinforces the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection. *Nature.* 2019;571(7764):265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1326-9>.
16. Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, Tremblant PM, Rosenberg WM. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2020;26(2):109–133. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.109>.
17. Zhang H, Shen H, Zhou L, Xie L, Kong D, Wang H. Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Digestive System: Defender or Destroyer? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023;15(4):809–819. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.12.014>.
18. Napier RJ, Adams EJ, Gold MC, Lewinsohn DM. The Role of Mucosal Associated Invariant T Cells in Antimicrobial Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:344. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00344>.
19. Tan Z, Qian X, Jiang R, Liu Q, Wang Y, Chen C et al. IL-17A plays a critical role in the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation. *J Immunol.* 2013;191(4):1835–1844. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203013>.
20. Hegde P, Weiss E, Paradis V, Wan J, Mabire M, Sukriti S et al. Mucosal-associated invariant T cells are a profibrogenic immune cell population in the liver. *Nat Commun.* 2018;9(1):2146. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04450-y>.
21. Lett MJ, Mehta H, Keogh A, Jaeger T, Jacquet M, Powell K et al. Stimulatory MAIT cell antigens reach the circulation and are efficiently metabolised and presented by human liver cells. *Gut.* 2022;71(12):2526–2538. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324478>.
22. Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2012;56(3):1150–1159. <https://doi.org/10.1002/hep.25744>.
23. Zhang X, Xie X, Wang Y, Li W, Lin Z. Interleukin-26 promotes the proliferation and activation of hepatic stellate cells to exacerbate liver fibrosis by the TGF- β 1/Smad2 signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(12):4271–4279. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31933827>.
24. He Y, Hwang S, Ahmed YA, Feng D, Li N, Ribeiro M et al. Immunopathobiology and therapeutic targets related to cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(1):18–37. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00580-w>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Цуканов

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

Написание текста – В.В. Цуканов, Н.Е. Веселова, А.В. Васютин

Сбор и обработка материала – Н.Е. Веселова, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Обзор литературы – Н.Е. Веселова, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

Анализ материала – В.В. Цуканов, А.А. Савченко

Статистическая обработка – А.В. Васютин, А.Г. Борисов

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

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Цуканов

Contribution of authors:*Concept of the article* – Vladislav V. Tsukanov*Study concept and design* – Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko*Text development* – Vladislav V. Tsukanov, Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin*Collection and processing of material* – Natalia E. Veselova, Julia L. Tonkikh, Alexander G. Borisov*Literature review* – Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh*Material analysis* – Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko*Statistical processing* – Alexander V. Vasyutin, Alexander G. Borisov*Editing* – Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko*Approval of the final version of the article* – Vladislav V. Tsukanov**Информация об авторах:**

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, 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@imprn.ru

Вeselova Наталья Евгеньевна, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; nataliaveselova4621@gmail.com

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, 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_vasyutin@mail.ru

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

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, 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

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

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, 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@imprn.ru

Natalia E. Veselova, Junior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; nataliaveselova4621@gmail.com

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 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

Andrey A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 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

Alexander G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени

А.Ю. Ищенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>, iecurmed@ya.ru

М.Ю. Галушко¹, <https://orcid.org/0000-0001-8263-723X>, medelite@mail.ru

И.Г. Бакулин², <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

¹ Медицинский центр «МедЭлит»; 121467, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 83, корп. 1

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – одна из ведущих причин цирроза, рака печени и внепеченочных осложнений. Количество и разные сочетания кардиометаболических факторов риска, а также выраженность стеатоза печени могут влиять на агрессивность и прогноз заболевания. Представлены результаты собственных исследований, направленных на определение прогностической значимости факторов риска (по отдельности и в разных сочетаниях) и стеатометрии. **Цель.** Определить влияние отдельных кардиометаболических факторов, их количества и сочетаний на агрессивность и прогноз метаболически ассоциированной жировой болезни печени, оценить прогностическую значимость стеатометрии при этом заболевании.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследований (стеатометрия, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) пациентов с установленным диагнозом метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Статистический анализ: t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона, отношение шансов, относительный риск, ϕ -критерий Фишера, ROC-анализ.

Результаты. Включено 146 пациентов. Характеристики когорты: средний возраст – 49,3 года, мужчин – 84 (57,5%). Агрессивные формы (стеатогепатит, выраженный стеатоз) ассоциированы с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена (наиболее значимое – инсулинорезистентность), дислипидемией, гиперурикемией. У пациентов, получающих терапию нарушения жирового обмена, выраженность стеатоза печени меньше, чем у не получающих. Наличие у пациента трех и более факторов увеличивает риск стеатогепатита и выраженного стеатоза. Сочетание артериальной гипертензии с гиперурикемией достоверно увеличивает риск развития стеатогепатита. Выраженный стеатоз печени (≥ 310 дБ/м² по стеатометрии) достоверно ассоциирован со стеатогепатитом.

Выводы. Отдельные факторы риска, а также их количество и комбинации вносят разный вклад в развитие агрессивных форм заболевания. Гиперурикемию следует рассматривать как дополнительный кардиометаболический фактор риска. Стеатометрия позволяет выявить выраженный стеатоз печени, являющийся фактором риска развития стеатогепатита, что позволяет рекомендовать ее для ранней диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Ключевые слова: МАЖБП, стеатоз печени, стеатогепатит, стеатометрия (функция CAP), кардиометаболические факторы риска, дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, гиперурикемия

Для цитирования: Ищенко АЮ, Галушко МЮ, Бакулин ИГ. Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Медицинский совет.* 2024;18(15):146–157. <https://doi.org/10.21518/ms2024-447>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes

Alina Yu. Ishchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>, iecurmed@ya.ru

Mikhail Yu. Galushko¹, <https://orcid.org/0000-0001-8263-723X>, medelite@mail.ru

Igor G. Bakulin², <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

¹ MedElit Medical Center; 83, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121467, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is one of the leading causes of cirrhosis, liver cancer and extrahepatic complications. The number and various combinations of cardiometabolic risk factors, as well as the severity of liver

steatosis, can affect the aggressiveness and prognosis of the disease. The article presents the results of own studies aimed at determining the prognostic significance of risk factors (individual and in different combinations) and steatometry.

Objective. To determine the influence of individual cardiometabolic factors, their number and various combinations on the aggressiveness and prognosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; to assess the prognostic value of steatometry for the disease.

Material and methods. The examination results (steatometry, blood biochemistry tests, abdominal ultrasound) of patients diagnosed with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease were retrospectively analyzed. Statistical analysis: Student's t-test, Pearson's χ^2 -test, odds ratio, relative risk, Fisher's ϕ -test, ROC-analysis.

Results. 146 patients were included. Cohort characteristics: average age 49.3 years, 84 men (57.5%). Aggressive forms (steatohepatitis, advanced steatosis) were associated with arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders (the most significant is insulin resistance), dyslipidemia, hyperuricemia. The severity of liver steatosis was less in patients who received therapy for lipid metabolism disorders comparing with those who didn't. The presence of three or more cardiometabolic risk factors in a patient increased the risk of steatohepatitis and advanced steatosis. The combination of arterial hypertension and hyperuricemia significantly increased the risk of steatohepatitis. Advanced hepatic steatosis (≥ 310 dB/m2 by steatometry) was reliably associated with steatohepatitis.

Conclusion. Individual risk factors, their number and combinations, contribute differently to the development of aggressive forms of the disease. Hyperuricemia should be considered as an additional cardiometabolic risk factor. Steatometry is capable of identifying advanced hepatic steatosis, being a risk factor for the development of steatohepatitis, which allows us to recommend it for the early diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

Key words: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD, liver steatosis, steatohepatitis, steatometry (CAP-function), cardiometabolic risk factors, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperuricemia

For citation: Ishchenko AY, Galushko MY, Bakulin IG. The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(15):146–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-447>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее известная как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1], демонстрирует неуклонный рост распространенности как в России, так и на мировом уровне, и в настоящее время занимает первое место среди всех заболеваний печени. Диагноз «МАЗБП» устанавливается при наличии у пациента стеатоза печени (выявленного любым из визуализирующих методов или по результатам гистологического исследования) при отсутствии специфических причин стеатоза (алкоголь, вирусные инфекции, гепатотоксичные препараты и др.) и в комбинации с хотя бы одним из приведенных ниже кардиометаболических факторов риска (КМФР):

- индекс массы тела (ИМТ) > 25 и/или окружность живота (ОЖ) > 94 см для мужчин, > 80 см для женщин европеоидной расы (или расово-этнические эквиваленты ИМТ и ОЖ для соответствующей популяции);
- глюкоза натощак $\geq 5,7$ ммоль/л, и/или глюкоза через два часа после еды $\geq 7,8$ ммоль/л, и/или гликированный гемоглобин $\geq 5,7$ %, и/или сахарный диабет (СД) 2-го типа, и/или прием гипогликемических препаратов;
- артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. и/или прием антигипертензивных препаратов;
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л и/или прием триглицерид-снижающих препаратов;
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин и/или прием липид-модифицирующих препаратов.

МАЗБП – это термин, объединяющий две клинических сущности: МАСП – метаболически ассоциированный стеатоз печени (иногда употребляется термин «простой» или «изолированный» стеатоз), относительно «благоприятная» форма с низким риском прогрессирования и развития осложнений, и МАСГ – метаболически ассоциированный стеатогепатит, агрессивная форма с высокой вероятностью быстрого прогрессирования и развития осложнений. Разделение не является статичным: активность заболевания (степень повреждения клеток печени и выраженность воспаления) может изменяться с течением времени, и у пациента на фоне МАСП может развиваться МАСГ и, наоборот, МАСГ может регрессировать до МАСП при правильной тактике ведения заболевания. МАЗБП вне зависимости от формы в конечном итоге может привести к печеночным осложнениям: циррозу и раку печени. Риск развития цирроза печени ниже у пациентов с МАСП (по сравнению с пациентами с МАСГ), но тем не менее не равен нулю. Наибольший риск развития МАЗБП-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) отмечается у пациентов со сформировавшимся циррозом печени. Однако в последнее время показано, что ГЦК также может возникать у пациентов без цирроза печени и даже на фоне МАСП без стеатогепатита [2]. В результате применения математической модели Маркова спрогнозирован рост распространенности стеатогепатита – к 2030 г. его доля может увеличиться до 15–56% [3].

Оценка тяжести и риска прогрессирования МАЗБП имеет важное значение для определения корректной

тактики лечения и профилактики печеночных осложнений. Известно, что доля пациентов с НАЖБП, нуждающихся в трансплантации печени, неуклонно растет по всему миру [4]. Так, в Японии среди всех реципиентов печени пациенты с НАЖБП составляли в 2007 г. 2%, в 2017 г. – 11,5%, в европейском регионе – 1,2% – в 2002 г. и 8,4% – в 2016 г., в США 2,5% – в 2004 г. и 20,4% – в 2019 г. [5]. Такое изменение связано как с быстрым ростом заболеваемости НАЖБП, так и частично с уменьшением вклада вирусных гепатитов в связи с появлением и распространением эффективных схем противовирусной терапии. Значительный прирост декомпенсированных форм НАЖБП (включая цирроз печени и ГЦК) требует особого внимания к диагностике на ранних стадиях заболевания и к раннему выявлению факторов его прогрессирования.

МАЗБП также несет в себе потенциальную опасность внепеченочных осложнений, независимо увеличивая риск смерти от болезней системы кровообращения (БСК) в 5 раз, а также увеличивая общую смертность на 35–85% [6]. Связь МАЗБП с развитием внепеченочных осложнений изучалась на интернациональных и азиатских когортах пациентов, разделенных по фенотипам МАЗБП: связанная с умеренным ожирением и дислипидемией (кластер 1), связанная с возрастом (кластер 2), связанная с тяжелой инсулинорезистентностью (кластер 3), связанная с повышенным липопротеином (а) (кластер 4), связанная с тяжелой смешанной дислипидемией (кластер 5). Было выявлено, что риск развития внепеченочных осложнений достоверно выше для большинства кластеров по сравнению с группой контроля (без МАЗБП), а пациенты кластера 3 имеют наибольший 10-летний риск. Так, развитие СД 2-го типа произошло в 41,4% случаев в кластере 3, от 3,7 до 7,6% – в других кластерах, в группе контроля – 2,1%. Атеросклероз развился в 13,4% случаев (в группе контроля – 4,2%), острое нарушение мозгового кровообращения – в 2,1% случаев (в группе контроля – 0,8%), общая смертность также достоверно выше (12,1% против 6,1% в группе контроля) [7].

Гиперурикемия как фактор, влияющий на течение МАЗБП, активно изучается в современных исследованиях, однако результаты их дискутабельны, и в настоящий момент не нашли своего отражения в КР [8–10]. Количество КМФР и их различные комбинации, выявленные у отдельно взятого пациента, как и предикторы течения МАЗБП, также недостаточно изучены. Нормализация КМФР, вероятно, ведет не только к снижению внепеченочных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), но и к снижению выраженности МАЗБП и, как следствие, к снижению риска печеночных осложнений (цирроз, рак печени). В действующих клинических рекомендациях [11] стеатометрии (контролируемый параметр затухания ультразвука, КПЗУ) отведена вспомогательная роль в диагностике стеатоза печени, что не согласуется с результатами наших предыдущих исследований и требует дополнительного изучения практической значимости этого диагностического метода.

МАЗБП, являясь важным звеном метаболического нездоровья, в настоящее время вышла за пределы

гастроэнтерологии и рассматривается как мультидисциплинарная проблема, подлежащая активному поиску у пациентов с наличием факторов риска [12, 13]. С учетом неуклонного роста распространенности заболевания необходимо увеличивать осведомленность врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, эндокринологов о рисках не только наличия, но и тяжести МАЗБП [14].

Для врачей первичного звена важно верно стратифицировать пациентов по группам риска и своевременно направлять нуждающихся в специализированной помощи к гастроэнтерологу и эндокринологу, имеющим опыт лечения заболеваний печени для снижения риска как печеночных, так и внепеченочных осложнений.

Цель исследования – определить влияние отдельных кардиометаболических факторов, их количества и сочетаний на агрессивность и прогноз метаболически ассоциированной жировой болезни печени, оценить прогностическую значимость стеатометрии при этом заболевании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одноцентровое, простое, ретроспективное, диагностическое. Включено 146 пациентов, проходивших обследование в медицинском центре «МедЭлит» (г. Москва) в период с марта 2023 г. по февраль 2024 г., соответствовавших критериям МАЗБП и имевших результаты клинично-инструментального обследования, включавшего анамнез, зафиксированные антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность живота), физикальное исследование, измерение артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, транзитную эластометрию и стеатометрию (функция CAP с помощью аппарата FibroScan® (Echosens, Франция); биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), мочевая кислота (МК). *Критерии не включения:* беременность, прием гепатотоксичных препаратов, наличие в анамнезе избыточного употребления алкоголя в соответствии с гендерными критериями, наличие сывороточных антител к вирусу гепатита С, наличие сывороточного поверхностного антигена вируса гепатита В, наличие сывороточных антител к вирусу иммунодефицита человека.

Пациенты не подвергались прохождению биопсии печени в связи с инвазивностью процедуры и неоправданным риском осложнений [15]. В связи с этим нами был применен альтернативный аналитический подход к выделению групп агрессивного течения МАЗБП, в рамках которого когорта была разделена на группы:

А. в соответствии с активностью АЛТ на:

1) вероятный МАСГ – пациенты с клинически значимым цитолизом, определяемым как АЛТ и/или АСТ $\geq 1,2$ верхней границы нормы (ВГН);

2) вероятный МАСП – пациенты с уровнем АЛТ и АСТ < 1,2 ВГН.

Б. В соответствии с результатами стеатометрии на:

- 1) минимальный стеатоз (S0-1, ≤ 309 дБ/м²)
- 2) выраженный стеатоз (S2-3, ≥ 310 дБ/м²).

Статистический анализ был направлен на оценку влияния КМФР на наличие МАСГ и/или выраженного стеатоза как прогностически неблагоприятных форм МАЖБП.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет XLSTAT (разработчик – компания Addinsoft). Статистический анализ включал: t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона, отношение шансов с доверительным интервалом, относительный риск с доверительным интервалом, ф-критерий Фишера, ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В когорту включены 146 пациентов, соответствовавших критериям МАЖБП (MASLD 2023) [1], среди них мужчин – 84 (57,5%), женщин – 62 (42,5%).

Причинами обращения к гастроэнтерологу были: астенический синдром – у 22 (15,1%), боль и тяжесть в правом подреберье – у 36 (24,7%), диспепсия (боль, дискомфорт, вздутие в эпигастральной области, чувство раннего насыщения) – у 43 (29,5%), кожные симптомы – у 3 (2,1%), изменения по УЗИ или отклонения в результатах анализа крови – у 42 (28,8%). Следует подчеркнуть, что последняя группа – почти 1/3 пациентов обратилась к специалисту при отсутствии субъективных жалоб, после случайно выявленных в рамках профилактического обследования отклонений (лабораторных или инструментальных) со стороны печени (рис. 1).

Самыми частыми симптомами были диспепсия (52,7%), боль и тяжесть в правом подреберье (30,8%), астенический синдром (25,3%). Бессимптомное течение заболевания обнаружено у 26 (17,8%) пациентов (рис. 2).

Из 146 пациентов когорты у 48 (32,9%) был выявлен клинически значимый цитолиз, определяемый как АЛТ и/или АСТ $\geq 1,2$ верхней границы нормы (ВГН), у 15 (10,3%) выявлен минимальный цитолиз, определяемый как АЛТ и/или АСТ 1,01–1,19 ВГН, у 83 (56,8%) АЛТ и АСТ не превышали ВГН. Группа вероятного

МАСГ – пациенты с клинически значимым цитолизом (48 случаев – 32,9%); группа вероятного МАСП – пациенты с уровнем АЛТ и АСТ < 1,2 ВГН (98 случаев – 67,1%).

Группа минимального стеатоза (S0-1, ≤ 309 дБ/м²): 95 случаев – 65,1%; группа выраженного стеатоза (S2-3, ≥ 310 дБ/м²): 51 случай – 34,9%. Обращает на себя внимание, что у 26 бессимптомных пациентов зафиксировано 8 случаев (30,8%) выраженного стеатоза и 10 случаев (38,5%) МАСГ.

Лабораторные и антропометрические показатели

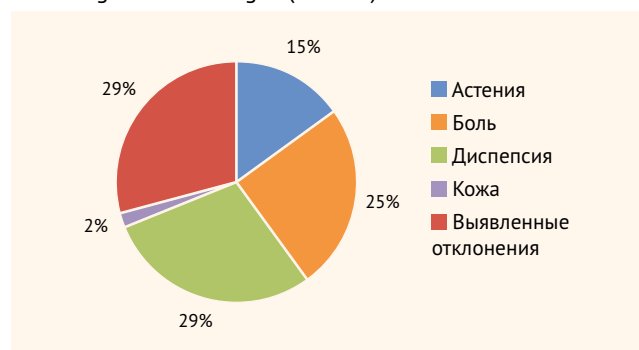
Анализ средних значения лабораторных показателей продемонстрировал достоверные различия уровней АЛТ, АСТ, инсулина, НОМА-индекса, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, МК в подгруппах минимального и выраженного стеатоза (табл. 1).

Также были выявлены достоверные различия средних значений ИМТ и окружности живота (табл. 2).

В когорте был зафиксирован феномен «перекреста» МАСГ и выраженного стеатоза: более чем в половине случаев МАСГ был выявлен выраженный стеатоз (28 из 48, что составило 58,3%) и, с другой стороны, более чем в половине случаев выраженного стеатоза был выявлен МАСГ (28 из 51, что составило 54,9%) (рис. 3).

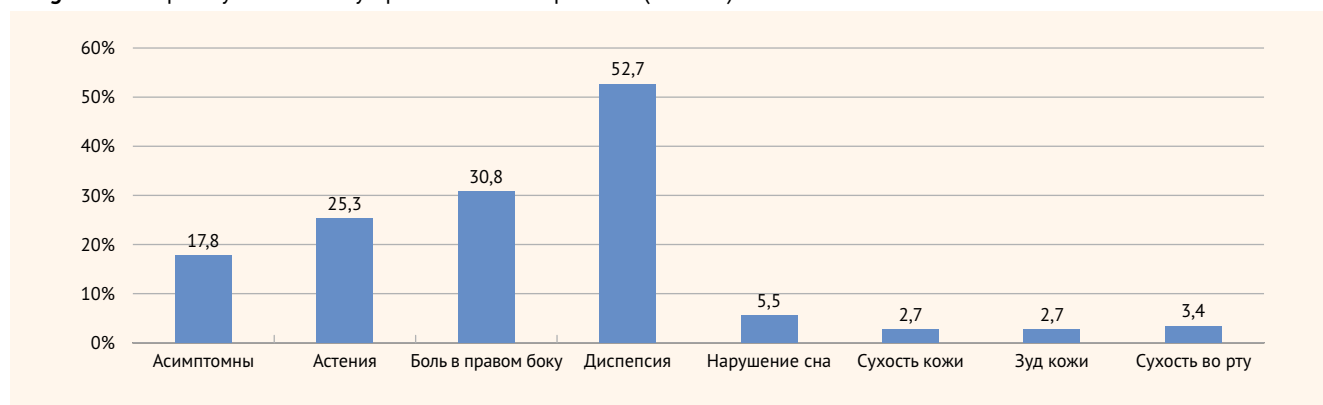
Наличие МАСГ тесно и достоверно ассоциировано с выраженным стеатозом ($\chi^2 = 17,23$, $p < 0,05$; ОШ 4,57, 95% ДИ 2,18–9,57; ОР 2,61, 95% ДИ 1,64–4,14),

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов когорты в зависимости от причин обращения к врачу-гастроэнтерологу (n = 146)
● **Figure 1.** Distribution of cohort patients according to reasons to see a gastroenterologist (n = 146)



● **Рисунок 2.** Частота клинических симптомов у пациентов когорты (n = 146)

● **Figure 2.** Frequency of clinical symptoms in cohort patients (n = 146)



● **Таблица 1.** Средние значения и диапазон лабораторных показателей в подгруппах минимального и выраженного стеатоза
● **Table 1.** Mean values and laboratory reference ranges in the subgroups of minimal and severe steatosis

Показатель	S0-1, n = 95	S2-3, n = 51	t-критерий Стьюдента
АЛТ (в отношении к ВГН)	0,89 (0,2–4,05)	1,53 (0,27–4,88)	3,87, p < 0,05*
АСТ (в отношении к ВГН)	0,78 (0,35–3,92)	1,00 (0,34–2,47)	2,20, p < 0,05*
ГГТП (в отношении к ВГН)	0,9 (0,14–11,37)	1,39 (0,15–8,08)	1,96, p = 0,052
ЩФ (в отношении к ВГН)	0,65 (0,37–1,68)	0,65 (0,31–1,20)	0
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (3,8–11,2)	5,4 (4,0–8,5)	1,12, p > 0,05
Инсулин, ммоль/л	11,5 (2,2–38,1)	18,8 (4,1–73,0)	3,67, p < 0,05*
НОМА-индекс	2,7 (0,5–8,5)	4,7 (0,9–19,8)	3,72, p < 0,05*
Гликированный гемоглобин, %	5,7 (4,6–12,7)	5,7 (4,6–7,5)	0
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (2,7–8,7)	5,9 (2,4–8,9)	2,17, p < 0,05*
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (0,5–7,1)	2,1 (0,8–5,6)	2,06, p < 0,05*
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (0,9–6,5)	3,9 (0,7–6,2)	2,06, p < 0,05*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,6–2,1)	1,2 (0,6–1,9)	0
МК (в отношении к ВГН)	0,9 (0,53–1,56)	0,98 (0,49–1,47)	2,22, p < 0,05*

*Статистически достоверные отличия.

● **Таблица 2.** Средние значения и диапазон антропометрических показателей в подгруппах минимального и выраженного стеатоза

● **Table 2.** Mean values and anthropometric reference ranges in the subgroups of minimal and severe steatosis

Показатель	S0-1, n = 95	S2-3, n = 51	t-критерий Стьюдента
ИМТ, кг/м ²	29,4 (21,7–42,2)	32,7 (25,2–46,1)	4,07, p < 0,05*
ОЖ, см	98 (76–135)	106 (87–132)	3,84, p < 0,05*

*Статистически достоверные отличия.

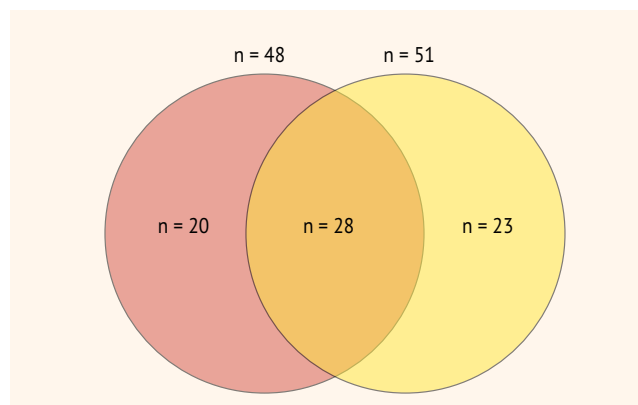
а также клинически значимым фиброзом $F \geq 2$ ($\chi^2 = 14,65$, $p = 0,0001$). В свою очередь, выраженный стеатоз достоверно связан с наличием абдоминального ожирения ($\chi^2 = 5,88$, $p < 0,05$; ОШ 8,64, 95% ДИ 1,10–67,75; ОР 5,73, 95% ДИ 0,85–38,50) и ожирения по ИМТ ($\chi^2 = 5,18$, $p < 0,05$; ОШ 2,23, 95% ДИ 1,11–4,46; ОР 1,68, 95% ДИ 1,06–2,66).

По количеству КМФР, являющихся критериями МАЖБП, когорта распределилась на 2 группы: 1-я группа малочисленных КМФР (олиго-КМФР) (1 или 2 фактора), включавшая 52 человека (35,6%); 2-я группа многочисленных КМФР (поли-КМФР) (от 3 до 5 факторов), включавшая 94 человека (64,4%) (рис. 4). Обращает на себя внимание тот факт, что почти 2/3 пациентов с МАЖБП имели поли-КМФР, что определяет частоту клинически значимой коморбидности. По мнению ряда авторов, для пациентов с коморбидностью МАЖБП и сочетанными нарушениями обмена углеводов, липидов и артериальной гипертензией общий прогноз значительно более неблагоприятный [16].

В целом в когорте поли-КМФР встречались у 94 из 146 (64%), в то время как олиго-КМФР у 52 из 146 (36%) пациентов. Сходное распределение отмечалось в группе МАСП: у 39 из 98 (39,8%) встречались олиго-КМФР

● **Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от наличия метаболически ассоциированного стеатогепатита и выраженного стеатоза

● **Figure 3.** Distribution of patients according to the presence and absence of metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis and severe steatosis



Красный круг – МАСГ (n = 48); желтый круг – выраженный стеатоз (n = 51); оранжевый фрагмент («перехлест» красного и желтого кругов) – сочетание МАСГ и выраженного стеатоза (n = 28)

и у 59 из 98 (60,2%) пациентов – поли-КМФР, а также в группе минимального стеатоза: у 37 из 95 (38,9%) – олиго-КМФР и у 58 из 95 (61,1%) – поли-КМФР. Иное распределение продемонстрировано в группах МАСГ и выраженного стеатоза. Так, олиго-КМФР встречались у 13 из 48 (27,1%) и поли-КМФР – у 35 из 48 (72,9%) пациентов в группе МАСГ; олиго-КМФР у 15 из 51 (29,4%) и поли-КМФР у 36 из 51 (70,6%) пациентов в группе выраженного стеатоза. Таким образом, поли-КМФР чаще встречались в группах МАСГ и выраженного стеатоза по сравнению с группами МАСП и минимального стеатоза, что позволяет расценивать поли-КМФР как феномен, повышающий риск МАСГ (ОШ 1,78, 95% ДИ 0,84–3,78;

ОР 1,49, 95% ДИ 0,87– 2,55) и выраженного стеатоза (ОШ 1,53, 95% ДИ 0,74–3,18; ОР 1,33, 95% ДИ 0,81–2,18). Доли пациентов с МАСГ и МАСП, а также с выраженным и минимальным стеатозом в группах олиго-КМФР и поли-КМФР представлены на рис. 5А, В; «перехлест» красного и желтого кругов: сочетание МАСГ и выраженного стеатоза (n = 28); «перехлест» красного и зеленого кругов: сочетание МАСГ и поли-КМФР (n = 35); «перехлест» желтого и зеленого кругов: сочетание выраженного стеатоза и поли-КМФР (n = 36); «перехлест» красного, желтого и зеленого кругов: сочетание МАСГ, выраженного стеатоза и поли-КМФР (n = 21); «перехлест» красного и синего

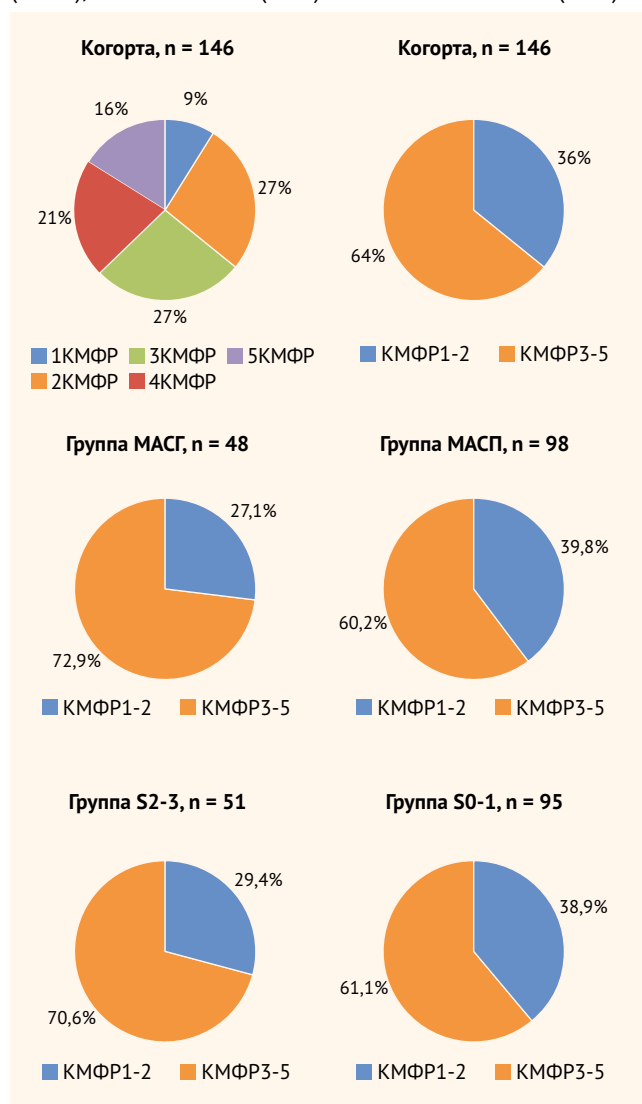
круга: сочетание МАСГ и олиго-КМФР (n = 13); «перехлест» желтого и синего кругов: сочетание выраженного стеатоза и олиго-КМФР (n = 15); «перехлест» красного, желтого и синего кругов: сочетание МАСГ, выраженного стеатоза и олиго-КМФР (n = 7) (рис. 5С).

При анализе объединенных групп МАСГ и выраженного стеатоза (n = 99) доля поли-КМФР достоверно выше, чем олиго-КМФР ($\phi = 2,95$, $p < 0,05$).

Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было выявлено у 70 пациентов (47,9%), Больше половины когорты не имели ожирения и преимущественно (67 человек, 45,9%) были представлены пациентами с избытком массы тела

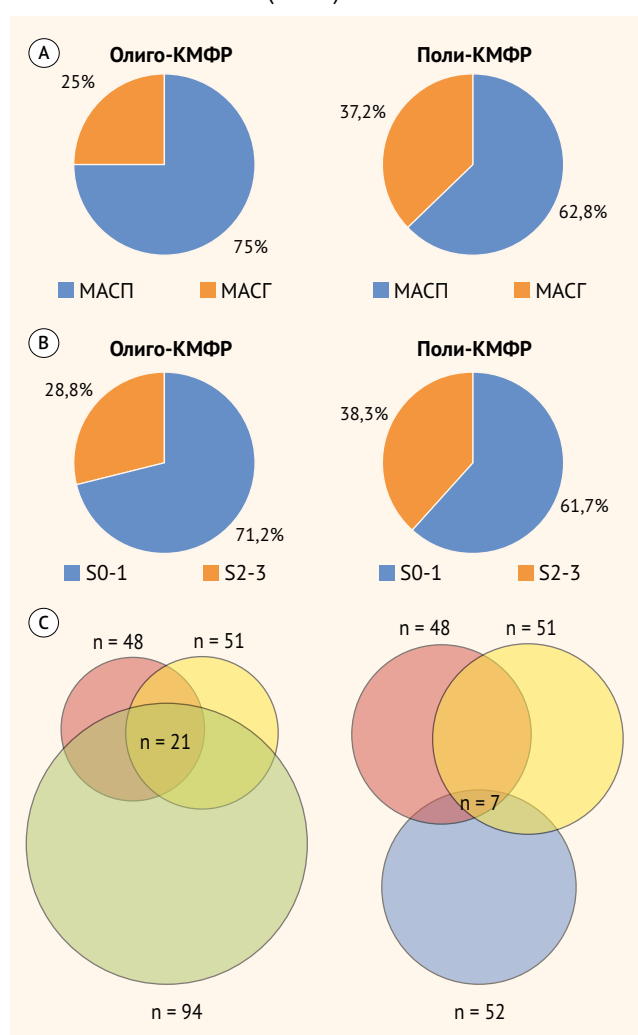
● **Рисунок 4.** Распределение пациентов в зависимости от количества кардиометаболических факторов риска (КМФР) в когорте, в группах метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ) и метаболически ассоциированного стеатоза печени (МАСП), выраженного стеатоза (S2-3) и минимального стеатоза (S0-1)

● **Figure 4.** Distribution of patients according to the number of cardiometabolic risk factors (CMRF) in the cohort, in the groups of metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic-dysfunction-associated liver steatosis (MALS), severe steatosis (S2-3) and minimal steatosis (S0-1)



● **Рисунок 5.** Распределение пациентов с метаболически ассоциированным стеатогепатитом (МАСГ) и метаболически ассоциированным стеатозом печени (МАСП), а также с выраженным (S2-3) и минимальным стеатозом (S0-1) в группах с кардиометаболическими факторами риска (КМФР)

● **Figure 5.** Distribution of patients with metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic-dysfunction-associated liver steatosis (MALS), as well as with severe (S2-3) and minimal steatosis (S0-1) in groups with cardiometabolic risk factors (CMRF)

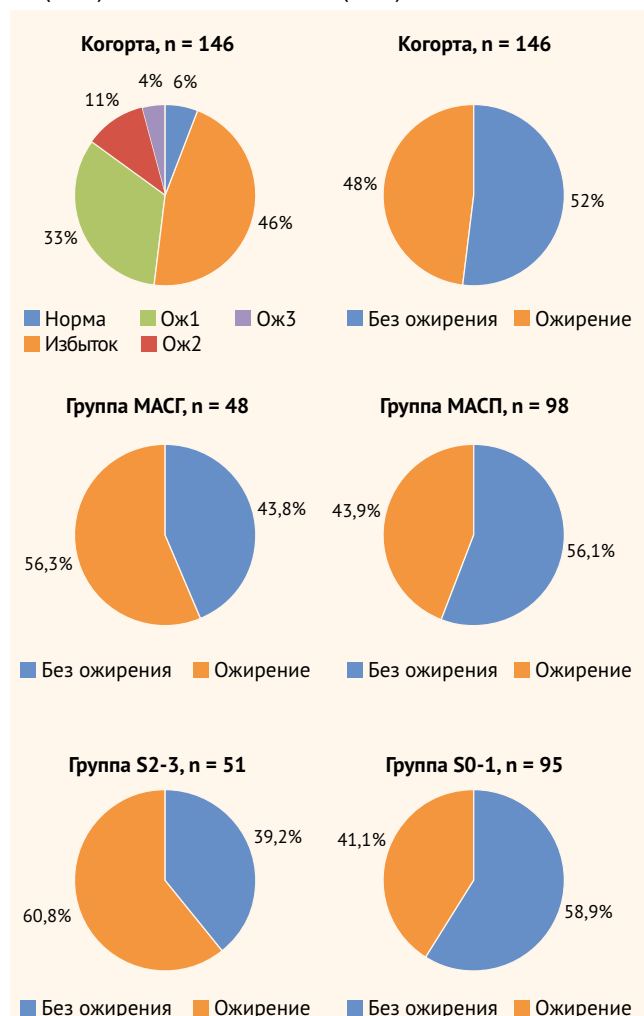


А – доли пациентов с МАСП и МАСГ в подгруппах олиго-КМФР и поли-КМФР. В – доли пациентов с минимальным (S0-1) и выраженным (S2-3) стеатозом печени в подгруппах олиго-КМФР и поли-КМФР. С – распределение пациентов в зависимости от наличия МАСГ, выраженного стеатоза и поли-КМФР. Красный круг – МАСГ (n = 48); желтый круг – выраженный стеатоз (n = 51); зеленый круг – поли-КМФР (n = 94); синий круг – олиго-КМФР (n = 52).

(ИМТ = 25–29,9 кг/м²). Распределение пациентов по ИМТ представлено на рис. 6. Доля пациентов с ожирением в группах МАСГ и выраженного стеатоза выше, чем в группах МАСП и минимального стеатоза (для групп выраженного и минимального стеатоза $\phi = 2,29$, $p < 0,05$; для групп МАСГ и МАСП $\phi = 1,41$, $p > 0,05$). По эпидемиологическим данным, в Российской Федерации прогрессивно растет число людей с избыточной массой тела: с 32,8% – в 2020 г. до 35,9% – в 2022 г; тренды по распространенности ожирения аналогичные – в 2020 г. ожирение диагностировали у 17,7% населения, в 2022 г. – у 20,6% [17]. Рост распространенности одного из ведущих факторов риска определяет и прогнозируемый рост МАЖБП, часть которой будет протекать в агрессивной форме (МАСГ).

● **Рисунок 6.** Распределение пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в когорте, в группах метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ) и метаболически ассоциированного стеатоза печени (МАСП), выраженного стеатоза (S2-3) и минимального стеатоза (S0-1)

● **Figure 6.** Distribution of patients according to the body mass index (BMI) in the cohort, in groups of metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic-dysfunction-associated liver steatosis (MALS), severe steatosis (S2-3) and minimal steatosis (S0-1)



Норма – ИМТ < 25,0 кг/м², избыток – ИМТ = 25,0–29,9 кг/м², Ож1 – ожирение 1-й степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м²), Ож2 – ожирение 2-й степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м²), Ож3 – ожирение 3-й степени (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²)

Абдоминальное ожирение (АО), определяемое как увеличенная окружность живота в соответствии с гендерными критериями, в когорте зафиксировано у 131 (89,7%) из 146 пациентов. В целом в популяции РФ распространенность АО составляет 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин) [18]. Распространенность абдоминального ожирения выше, чем ожирения, классифицированного по ИМТ, что может в какой-то степени снижать «скрининговую настороженность». В изученной когорте из 9 пациентов с ИМТ < 25 кг/м² АО выявлено у 5 пациентов (55,6%), из 67 человек с избытком массы тела (ИМТ = 25–30 кг/м²) АО выявлено у 56 пациентов (83,6%). Важно, что АО является самостоятельным КМФР, ассоциированным с повышенным риском смерти от любой причины и при любом ИМТ [19], в связи с чем лица с АО подлежат активному выявлению как для коррекции массы тела, так и для предупреждения прогрессирования ассоциированных с ним состояний, включая МАЖБП.

Между группами МАСГ и МАСП, а также выраженно-го и минимального стеатоза не выявлено статистически значимых отличий по среднему возрасту (46,8; 50,6; 49,1; 49,5 лет соответственно, $p > 0,05$ для t-критерия Стьюдента для всех пар).

Средний возраст мужчин когорты составил 45,2 года, женщин – 54,9 года, различия статистически значимы (t-критерий Стьюдента 5,11, $p < 0,0001$). При этом 47 из 62 женщин когорты (75,8%) находились в постменопаузальном периоде (средний возраст – 59,5 года), 14 (22,6%) – в репродуктивном периоде (средний возраст – 40,1 года), 1 пациентка – в пременопаузальном периоде (1,6%). Этот феномен связан с манифестацией МАЖБП у женщин преимущественно в менопаузальном периоде в связи с изменением гормонального статуса и многократно доказанным более ранним развитием метаболических нарушений у мужчин. В проведенных ранее исследованиях выявлено, что у мужчин МАЖБП встречается чаще, чем у женщин в репродуктивном периоде (20,2–42,0% и 7,1–24,0% соответственно), и частота встречаемости среди женщин возрастает по достижении менопаузы (19,0–31,0%) [20].

Средний возраст в группе олиго-КМФР составил 45,2 года, в группе поли-КМФР – 51,7 года, различия статистически значимы (t-критерий Стьюдента – 3,26, $p = 0,001$). Этот факт отражает общую популяционную тенденцию к увеличению количества метаболических факторов с возрастом и подчеркивает необходимость активного скрининга на МАЖБП, в т. ч. среди пациентов без выраженной коморбидности, сравнительно молодого возраста и с наличием 1–2 КМФР во избежание агрессивного течения в старшем возрасте.

Артериальная гипертензия

В когорте у 91 пациента из 146 (62,3%) подтверждено наличие КМФР «АГ» (АД ≥ 130/85 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивных препаратов). Из них только 44 (48,4%) получали гипотензивную терапию. Среди пациентов с АГ МАСГ встречался достоверно чаще, чем среди пациентов без АГ (38,5% и 23,6% соответственно, критерий Фишера – $\phi = 1,89$, $p < 0,05$). В целом наличие

артериальной гипертензии (как некорректируемой, так и медикаментозно корректируемой) тесно взаимосвязано с наличием МАСГ ($\chi^2 = 3,41$, $p < 0,05$; ОШ 2,02, 95% ДИ 0,95–4,28; ОР 1,63, 95% ДИ 0,95–2,80). Достоверной разницы в частоте МАСГ и выраженного стеатоза у пациентов, получающих и не получающих антигипертензивную терапию, выявлено не было.

По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-2, распространенность АГ в РФ составляет 44,2%, при этом доля получающих терапию – 65,5% женщин и 41,8% мужчин [21]. Доля пациентов с АГ в изученной когорте выше, чем в популяции, что соответствует ранее проведенным исследованиям, а доля принимающих терапию соотносима с общепопуляционным уровнем. В исследовании выявлена четкая взаимосвязь МАСГ и АГ, что с учетом высокой распространенности АГ в популяции, составляющей около половины взрослого населения РФ, требует более активной профилактики и раннего выявления АГ, в т. ч. в целях снижения риска развития МАСГ.

Нарушения углеводного обмена

У 88 (60,3%) пациентов когорты выявлены нарушения углеводного обмена в той или иной форме. Наличие МАСГ достоверно связано с повышением индекса НОМА $> 2,5$ ($\chi^2 = 4,54$, $p < 0,05$; ОШ 2,17, 95% ДИ 1,06–4,45; ОР 1,70, 95% ДИ 1,02–2,18), гипергликемией (уровень гликемии натощак $\geq 5,7$ ммоль/л) ($\chi^2 = 9,07$, $p < 0,05$; ОШ 3,31, 95% ДИ 1,49–7,41; ОР 2,05, 95% ДИ 1,33–3,18), концентрацией А1С ≥ 7 ммоль/л ($\chi^2 = 4,72$, $p < 0,05$; ОШ 2,19, 95% ДИ 1,07–4,47; ОР 1,66, 95% ДИ 1,06–2,62). Среди пациентов с нарушением обмена углеводов МАСГ выявлен у 38 из 88 (43,2%), среди пациентов без нарушения обмена углеводов – у 10 из 58 (17,2%), разница статистически достоверна (критерий Фишера – $\phi = 3,415$, $p < 0,01$). Аналогичный результат получен в отношении выраженного стеатоза – выявлен у 39 (44,3%) пациентов с нарушениями углеводного обмена и у 12 (20,7%) пациентов без них, разница статистически достоверна (критерий Фишера – $\phi = 3,03$, $p < 0,01$). Наиболее сильная взаимосвязь обнаружена между выраженным стеатозом и инсулинорезистентностью ($\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$; ОШ 2,22, 95% ДИ 1,09–4,51; ОР 1,70, 95% ДИ 1,05–2,75). По результатам исследования NATION, включавшего 26,6 тыс. взрослых россиян, распространенность преддиабета в популяции РФ составляет 19,3%, сахарного диабета 2-го типа – 5,4%, при этом у 54% больных диагноз "СД2" был впервые установлен в ходе исследования [22]. Этот феномен указывает на необходимость более строгого контроля факторов риска, приводящих к нарушениям углеводного обмена и МАСГ, а также просветительской работы и активного скрининга. Недиагностированные формы СД2 создают угрозу агрессивного течения как сердечно-сосудистых заболеваний, так и МАЖБП, что приводит к развитию осложнений.

Дислипидемия

У 99 (67,8%) пациентов была выявлена гипертриглицеридемия и/или снижение ЛПВП (в соответствии с гендерными критериями), из них 25 (25,3%) получали

необходимую терапию. Достоверной разницы в частоте встречаемости МАСГ и выраженного стеатоза в подгруппах пациентов с дислипидемией и без нее выявлено не было. Проведен сравнительный анализ внутри подгруппы пациентов с дислипидемией ($n = 99$) среди получавших ($n = 25$, 25,3%) и не получавших липид-корректирующую терапию ($n = 74$, 74,7%). Обнаружена достоверная разница по частоте выраженного стеатоза среди пациентов, получавших и не получавших терапию, – 20,0% и 43,2% соответственно (критерий Фишера – $\phi = 2,196$, $p < 0,01$), а также увеличение риска выраженного стеатоза печени при отсутствии терапии (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,03–9,00; ОР 2,16, 95% ДИ 0,95–4,94).

Наличие выраженного стеатоза было ассоциировано с концентрацией общего холестерина ≥ 5 ммоль/л ($\chi^2 = 3,59$, $p < 0,05$; ОШ 2,12, 95% ДИ 0,97–4,66; ОР 1,67, 95% ДИ 0,95–2,95), концентрацией ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л ($\chi^2 = 3,59$, $p < 0,05$; ОШ 2,12, 95% ДИ 0,97–4,66; ОР 1,97, 95% ДИ 0,95–2,95), концентрацией неЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л ($\chi^2 = 3,07$, $p < 0,05$; ОШ 2,24, 95% ДИ 0,90–5,63; ОР 1,76, 95% ДИ 0,88–3,53).

Известно, что в целом распространенность гиперхолестеринемии среди населения РФ составляет 58,8%, гипертриглицеридемии – 32,2%, при этом гиполипидемическую терапию получают лишь 7,6%, по результатам исследования ЭССЕ-3 [23]. Среди пациентов с МАЖБП в нашем исследовании распространенность нарушения обмена холестерина и ТГ несколько выше, чем в популяции, что подтверждает тесную взаимосвязь МАЖБП и дислипидемии. Следует указать, что доля лиц, получающих терапию по поводу дислипидемии, критически мала – всего четверть от всех нуждающихся в ней пациентов.

В клинических рекомендациях НАЖБП-2022 сообщается, что около 40–50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии, которая подлежит коррекции для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [11]. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют больший процент нарушений обмена холестерина и ТГ у пациентов с МАЖБП, достоверную связь между дислипидемией и стеатозом, а также увеличение риска выраженного стеатоза при отсутствии необходимой терапии дислипидемии. Таким образом, липид-корректирующая терапия может рассматриваться как метод снижения риска прогрессирования МАЖБП.

Гиперурикемия

У 54 человек (37,0%) выявлена гиперурикемия (ГУ) и/или имелось указание на прием уратснижающих препаратов. В общей сложности терапию получали 11 человек (20,4%). Частота МАСГ среди пациентов с гиперурикемией достоверно выше – 42,6% против 27,2% среди пациентов без гиперурикемии (критерий Фишера – $\phi = 1,898$, $p < 0,05$). С гиперурикемией также связано наличие выраженного стеатоза ($\chi^2 = 3,74$, $p < 0,05$; ОШ 2,01, 95% ДИ 0,99–4,11; ОР 1,55, 95% ДИ 1,00–2,39).

Распространенность гиперурикемии в популяции РФ в среднем составляет 18,2%, больше среди мужчин

(22,6%), чем среди женщин (15,7%). Обнаружена большая частота гиперурикемии при наличии АГ (в 1,5 раза чаще среди мужчин, в 3 раза среди женщин), а также негативное влияние гиперурикемии на прогноз АГ, определяемое как достоверное увеличение смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых осложнений [24].

В исследовании с участием 3 919 человек из базы NHANES была показана достоверная ассоциация между концентрацией мочевой кислоты и выраженностью стеатоза печени при МАЖБП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,64–2,30) [8]. В российском исследовании пациентов с АГ, с наличием и без МАЖБП получены результаты, свидетельствующие о высоком риске развития стеатоза печени при концентрации МК, равной 369,5 мкмоль/л [9]. Исследование с участием 175 пациентов показало, что увеличение концентрации мочевой кислоты на 1 мкмоль/л ассоциировалось с увеличением отношения шансов наличия стеатоза печени в 1,049 (95% ДИ 1,002–1,099) раза ($p < 0,05$), по результатам ROC-анализа, увеличение концентрации мочевой кислоты $> 292,5$ мкмоль/л позволяет диагностировать наличие стеатоза печени с чувствительностью 54,3% и специфичностью 87,1% [10].

В КР МАЖБП не упоминается мочевая кислота как рекомендованный к оценке показатель [11, 25], однако имеющиеся на сегодняшний день результаты настоящего и других исследований позволяют рассматривать ГУ как один из КМФР, требующий активного выявления и своевременной коррекции для снижения риска прогрессии МАЖБП.

Сочетания КМФР

В изучаемой когорте была проанализирована частота различных сочетаний ведущих КМФР и их связь с наличием МАСГ. Сочетание «нарушения углеводного обмена, АГ» встречалось у 65 пациентов (44,5%) и было достоверно ассоциировано с риском МАСГ ($\chi^2 = 5,52$, $p < 0,05$; ОШ 2,31, 95% ДИ 1,14–4,67; ОР 1,74, 95% ДИ 1,09–2,80). Сочетание «нарушения углеводного обмена, ГУ» (32 пациента, 21,9%) также ассоциировано с высоким риском МАСГ ($\chi^2 = 5,45$, $p < 0,05$; ОШ 2,56, 95% ДИ 1,15–5,73; ОР 1,78, 95% ДИ 1,13–2,81). Обращает на себя внимание сочетание «АГ, ГУ», обнаруженное у 36 пациентов (24,7%), при этом не имеющих никаких нарушений обмена углеводов, тем не менее увеличивающее риск развития МАСГ ($\chi^2 = 4,46$, $p < 0,05$; ОШ 2,28, 95% ДИ 1,05–4,95; ОР 1,68, 95% ДИ 1,06–2,64). Для всех трех сочетаний риск выше, чем для каждого из отдельно взятых КМФР, и, несмотря на ведущую роль инсулинорезистентности в развитии и тяжести МАЖБП, сочетание АГ с ГУ также имеет серьезное негативное прогностическое значение для течения МАЖБП.

Индекс содержания жира в печени

Среди доступных методов выявления МАЖБП для врачей первичного звена рекомендован индекс содержания жира в печени (Fatty Liver Index – FLI) [26]. В настоящее время в большом количестве публикаций показано, что формула с использованием индекса массы

тела, окружности живота, концентрации триглицеридов и ГГТП позволяет предположить наличие стеатоза печени при получении значения 60 и выше с чувствительностью 87% и специфичностью 86%. Следует отметить, что валидация этого индекса проводилась на когорте, состоявшей из 216 пациентов со стеатозом и 280 пациентов без стеатоза печени, наличие или отсутствие которого устанавливалось по результатам ультразвукового исследования [27].

На изученной когорте выявлены статистически значимые различия по величине индекса FLI среди мужчин ($n = 84$) и женщин ($n = 62$) – средние значения составили 71 и 62 соответственно (t -критерий Стьюдента – 3,33, $p < 0,05$). В различных возрастных группах статистически значимых отличий выявлено не было.

Одной из задач настоящего исследования была оценка потенциала FLI как предиктора вероятного МАСГ и выраженного стеатоза печени при использовании результата стеатометрии в качестве референсного метода. Изучались различные пороговые значения для индекса FLI. По результатам ROC-анализа на изучаемой когорте из 146 пациентов с МАЖБП выявлено, что значение индекса FLI > 95 и выше позволяет подтвердить наличие выраженного стеатоза (S2-3) со специфичностью 91,6% (95,1% – для женщин, 88,9% – для мужчин), наличие вероятного МАСГ со специфичностью 92,9% (95,1% – для женщин, 91,2% – для мужчин), в связи с чем может использоваться в качестве предиктора агрессивного течения МАЖБП.

Стеатометрия

Стеатометрия, проводимая с помощью аппарата Фиброскан, рекомендована как дополнительный метод для уточнения степени выраженности стеатоза, обладает хорошей чувствительностью и специфичностью [11]. Полученные нами результаты демонстрируют высокую клиническую и прогностическую ценность стеатометрии: результаты более 310 дБ/м², соответствующие выраженному стеатозу (S2-3), имеют достоверную ассоциацию с МАСГ ($\chi^2 = 17,23$, $p < 0,05$), многократно увеличивая вероятность более агрессивной формы МАЖБП (ОШ 4,57, 95% ДИ 2,18–9,57; ОР 2,61, 95% ДИ 1,64–4,14), в связи с чем проведение стеатометрии может быть рекомендовано в качестве одного из скрининговых методов, позволяющих проводить более точную оценку риска агрессивных форм МАЖБП. Возможным ограничением к широкому применению метода может являться его невысокая, по сравнению с УЗИ, доступность, обусловленная наличием специфической аппаратуры и обученного персонала. По результатам опроса 18 региональных экспертов РФ, только 6 экспертов сообщили о рутинном применении стеатометрии в целях диагностики стеатоза печени в их регионе [28]. Для определения группы пациентов, нуждающихся в проведении стеатометрии, может применяться расчетный показатель ROST, для получения которого используются данные об уровне АЛТ, ГГТП, инсулина, окружности живота и наличии/отсутствии артериальной гипертензии. Получение результата 2 и выше позволяет заподозрить наличие выраженного стеатоза со специфичностью 97,9% [29, 30].

ВЫВОДЫ

Современные представления о МАЖБП требуют от практикующего врача знаний и владения информацией о возможных вариантах течения заболевания, факторах риска, диагностических подходах с использованием онлайн-калькуляторов, принципах и основных направлениях лечения. В настоящее время внимание врачей первичного звена направлено преимущественно на выявление осложненных циррозом и/или ГЦК форм МАЖБП. С учетом эпидемиологии МАЖБП в настоящее время требуются подходы, позволяющие на значительно более ранних этапах болезни выявить среди пациентов с МАЖБП тех, кто имеет высокий риск ее прогрессирования, с целью профилактики, а не позднего лечения жизнеугрожающих осложнений. Так, факторами риска, достоверно определяющими более агрессивное течение МАЖБП (выраженный стеатоз и/или МАСГ), являются артериальная гипертензия; различные виды нарушения углеводного обмена, среди которых особенно значима инсулинорезистентность; дислипидемии, особенно при отсутствии ее медикаментозной коррекции; также доказано значение гиперурикемии на выраженность стеатоза печени. Наличие у пациента трех и более

КМФР ассоциировано с повышенным риском развития как стеатогепатита, так и выраженного стеатоза печени. Сочетание АГ и ГУ даже при отсутствии нарушения обмена углеводов имеет достоверно более высокий риск развития стеатогепатита. Выраженный стеатоз печени ($S2-3 \geq 310$ дБ/м² по результатам стеатометрии) имеет тесную достоверную связь с наличием и риском развития МАСГ, что позволяет рассматривать выраженный стеатоз как «престеатогепатит».

В настоящее время в клинической практике врачу независимо от специальности следует использовать доступные калькуляторы, например FLI или ROST. Результат индекса FLI ≥ 95 или ROST ≥ 2 подразумевает наличие выраженного стеатоза печени и риск агрессивного течения МАЖБП. Выявление у пациента с МАЖБП любого из вышеперечисленных факторов (как изолированных, так и в комбинации) требует прицельного внимания к состоянию печени и комплексной работы мультидисциплинарной команды врачей с обязательным участием специалиста, имеющего опыт в диагностике и лечении прогрессирующих заболеваний печени.



Поступила / Received 26.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024

Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

1. Райхельсон КЛ, Маевская МВ, Жаркова МС, Гречишников ВР, Оковитый СВ, Деева ТА и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.
Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, Grechishnikov VR, Okovityi SV, Deeva TA et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.
2. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):124–31.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.019>.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
4. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, Zanetto A, Gambato M, Germani G et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S286–S301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0392>.
5. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2150–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.005>.
6. Нелидова АВ, Ливзан МА, Николаев НА, Кролевец ТС. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(6):880–888. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-14>.
Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA, Krolevets TS. Cardiovascular diseases and non-alcoholic fatty liver disease: relationship and pathogenetic aspects of pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):880–888. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-14>.
7. Ye J, Zhuang X, Li X, Gong X, Sun Y, Wang W et al. Novel metabolic classification for extrahepatic complication of metabolic associated fatty liver disease: A data-driven cluster analysis with international validation. *Metabolism*. 2022;136:155294. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155294>.
8. Feng Y, Zheng S, Liu L, Yang Y. Association of serum uric acid with hepatic steatosis detected by controlled attenuation parameter in the United States population. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01846-8>.
9. Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2023;17(16):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.
Statsenko ME, Streltsova AM. Uric acid as a predictor of the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.
10. Кузнецова АС, Долгушина АИ, Савочкина АЮ, Сумеркина ВА, Пыхова ЛР, Куприянов СВ и др. Мочевая кислота сыворотки крови – метаболический маркер неалкогольной жировой болезни печени. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(2):36–42.
Kuznetsova AS, Dolgushina AI, Savochkina AYU, Sumerkina VA, Pykhova LR, Kupriyanov SV et al. Serum uric acid – a metabolic marker of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302136>.
11. Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1.
12. Драпкина ОМ, Мартынов АИ, Арутюнов ГП, Бакулин ИГ, Ливзан МА, Маев ИВ и др. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». *Терапевтический архив*. 2024;96(2):186–193. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.02.202648>.
Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, Bakulin IG, Livzan MA, Maev IV et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(2):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.02.202648>.
13. Лазебник ЛБ, Туркина СВ. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;10(5):5–13. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>.
Lazebnik LB, Turkina SV. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;10(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>.
14. Wiegand J, Petroff D, Karlas T. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease—Clinicians should not underestimate the role of steatosis.

- United European Gastroenterol J. 2024;12(3):277–278. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12520>.
15. Галушко МЮ, Ищенко АЮ, Поздняков СА, Бакулин ИГ. Способы оценки эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени в подходе без «золотого» стандарта: прощание с биопсией печени? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):4–11. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11>. Galushko MYu, Ishchenko AYU, Pozdnyakov SA, Bakulin IG. Performance Assessment Techniques of Liver Fibrosis Non-invasive Diagnostic Methods in an Approach without a “Gold” Standard: Saying Goodbye to Liver Biopsy? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11>.
16. Подзолков ВИ, Тарзимова АИ, Абрамова АА, Ветлужская МВ, Медведев ИД, Лория ИЖ. Нарушения липидного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3656. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3656>. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Abramova AA, Vetluzhskaya MV, Medvedev ID, Loria IZh. Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(8):3656. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3656>.
17. Тарасова ИВ. Эпидемия ожирения в России и мире: обзор текущей ситуации и перспективы регулирования. *Государственное управление. Электронный вестник*. 2024;(102):222–233. Режим доступа: <https://spajournal.ru/index.php/spa/article/view/936>. Tarasova IV. The obesity epidemic in Russia and the world: an overview of the current situation and prospects for regulation. *Public Administration. E-journal (Russia)*. 2024;(102):222–233. (In Russ.) Available at: <https://spajournal.ru/index.php/spa/article/view/936>.
18. Жернакова ЮВ, Железнова ЕА, Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Долгушева ЮА, Яровая ЕБ и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>. Zhernakova YUV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Yarovaia EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(10):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>.
19. Демидова ТЮ, Кишкович ЮС. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10(II)):60–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Demidova TYu, Kishkovich YuS. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(10(II)):60–67. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru.
20. Теллюк ДА, Семенистая МЧ, Сороколетов СМ, Лазебник ЛБ, Павлов ЧС. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):167–174. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>. Teplyuk DA, Semenistaya MCh, Sorokoletov SM, Lazebnik LB, Pavlov ChS. Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):167–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>.
21. Баланова ЮА, Шальнова СА, Имаева АЭ, Капустина АВ, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>.
22. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian 213 population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
23. Драпкина ОМ, Имаева АЭ, Куценко ВА, Капустина АВ, Баланова ЮА, Максимов СА и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3791. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791>. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Balanova YuA, Maksimov SA et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791>.
24. Шальнова СА, Имаева АЭ, Куценко ВА, Баланова ЮА, Капустина АВ, Шепель РН и др. Гиперурикемия и артериальная гипертензия у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9S):3783. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>. Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Balanova YuA, Kapustina AV, Shepel RN et al. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(9S):3783. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>.
25. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YUV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
26. 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, Yarovaia 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>.
27. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>.
28. 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>.
29. Галушко МЮ, Бакулин ИГ, Ищенко АЮ, Остапенко АВ. *Способ определения риска выраженного стеатоза печени*. Патент RU 2806496, 01.11.2023.
30. Галушко МЮ, Ищенко АЮ, Бакулин ИГ. От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Стеатометрия и кардиометаболические факторы как предикторы развития стеатогепатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):12–18. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-12-18>. Galushko MYu, Ishchenko AYU, Bakulin IG. From non-alcoholic to metabolically associated fatty liver disease. Steatometry and cardiometabolic factors as predictors of the development of steatohepatitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(2):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-12-18>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко, И.Г. Бакулин

Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко

Написание текста – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко

Сбор и обработка материала – А.Ю. Ищенко

Обзор литературы – А.Ю. Ищенко

Анализ материала – А.Ю. Ищенко

Статистическая обработка – А.Ю. Ищенко

Редактирование – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко, И.Г. Бакулин

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко, И.Г. Бакулин

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko, Igor G. Bakulin

Study concept and design – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko

Text development – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko

Collection and processing of material – Alina Yu. Ishchenko

Literature review – Alina Yu. Ishchenko

Material analysis – Alina Yu. Ishchenko

Statistical processing – Alina Yu. Ishchenko

Editing – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko, Igor G. Bakulin

Approval of the final version of the article – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko, Igor G. Bakulin

Информация об авторах:

Ищенко Алина Юрьевна, врач-гастроэнтеролог, терапевт, Медицинский центр «МедЭлит»; 121467, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 83, корп. 1; SPIN-код: 1624-2182; iecurmed@yandex.ru

Галушко Михаил Юрьевич, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Медицинский центр «МедЭлит»; 121467, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 83, корп. 1; SPIN-код: 8559-5882; medelite@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; igbakulin@yandex.ru

Information about the authors:

Alina Yu. Ishchenko, Gastroenterologist, Therapist, MedElit Medical Center; 83, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121467, Russia; iecurmed@yandex.ru

Mikhail Yu. Galushko, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, MedElit Medical Center; 83, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121467, Russia; medelite@mail.ru

Igor G. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; igbakulin@yandex.ru

Проблема запора в практике врача амбулаторного звена

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

А.А. Лелякова, <https://orcid.org/0009-0003-7625-404X>, lukakrosseray@gmail.com

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

Резюме

Запор – это расстройство, от которого страдает большое количество людей и которое оказывает негативное влияние на качество жизни. Он является одной из распространенных причин обращения за медицинской помощью к врачу амбулаторного звена. Проблема запора зачастую может быть многофакторной, важными причинами которой являются низкое содержание клетчатки в пище, снижение количества потребления жидкости и малая физическая активность. У части пациентов запор не является хронической проблемой, а может возникать в определенный момент жизни, обычно длится ограниченное время и не является серьезной проблемой, решение которой может потребовать изменения питания и образа жизни либо кратковременного курса слабительных средств. В повседневной амбулаторной практике чаще встречается так называемый простой, или функциональный, запор. В то же время длительный, или хронический, запор зачастую является сложной проблемой как для врача, так и для пациента, нередко имеет вторичный характер, не только влияет на личное благополучие и качество жизни, но и является причиной немалых финансовых затрат, поскольку большая часть пациентов не сразу обращается за медицинской помощью, пытаясь заниматься самолечением, при этом длительно и не всегда успешно, переводя проблему в разряд хронической, усложняя в дальнейшем диагностический поиск и выбор тактики лечения. Хронический запор – это чаще проблема женщин и пожилых людей. Знание и понимание причин и возможностей диагностики запора, подходов к терапии, а также мер по его профилактике позволят врачу амбулаторного звена выбрать необходимую тактику ведения пациента. В статье представлен обзор литературы по этиопатогенетическим, диагностическим аспектам запора, а также возможности комплексного подхода к терапии. Удобными в практическом применении являются алгоритмы диагностического поиска и выбора терапии у пациента с запором, что также представлено в статье.

Ключевые слова: диагностический подход, консервативное лечение, слабительное средство, натрия пикосульфат, профилактика запора

Для цитирования: Пахомова ИГ, Лелякова АА. Проблема запора в практике врача амбулаторного звена. *Медицинский совет.* 2024;18(15):158–165. <https://doi.org/10.21518/ms2024-340>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The problem of constipation in the practice of an outpatient doctor

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

Alexandra A. Lelyakova, <https://orcid.org/0009-0003-7625-404X>, lukakrosseray@gmail.com

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

Abstract

Constipation is a disorder that affects a large number of people and has a negative impact on quality of life. Constipation is one of the common reasons for seeking medical help from an outpatient doctor. The problem of constipation can often be multifactorial, with important causes being low fiber in the diet, decreased fluid intake and physical inactivity. For some patients, constipation is not a chronic problem, but may occur at some point in their lives, usually lasts a limited period of time and is not a serious problem, the solution to which may be changes in diet and lifestyle, or a short course of laxatives. In everyday outpatient practice, so-called simple or functional constipation is more common. At the same time, long-term or chronic constipation is often a complex problem for both the doctor and the patient; it is often secondary in nature, affecting not only personal well-being and quality of life, but also causes considerable financial costs, since most patients do not immediately seek medical help, trying to self-medicate, for a long time and not always successfully, transforming the problem into a chronic one, further complicating the diagnostic search and choice of treatment tactics. Chronic constipation is more often a problem for women and older people. Knowledge and understanding of the causes and possibilities for diagnosing constipation, approaches to therapy, as well as measures for its prevention will allow the outpatient doctor to choose the necessary tactics for managing the patient. The article provides a review of the literature on the etiopathogenetic, diagnostic aspects of constipation, as well as the possibility of an integrated approach in the treatment of patients. Algorithms for diagnostic search and choice of therapy for a patient with constipation are convenient for practical use, which is also presented in the article.

Keywords: diagnostic approach, conservative treatment, laxative, sodium picosulfate, constipation prevention

For citation: Pakhomova IG, Lelyakova AA. The problem of constipation in the practice of an outpatient doctor. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-340>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический запор является одним из наиболее распространенных состояний, встречающихся в клинической практике [1]. По данным систематического обзора и метаанализа 2011 г., включающих 41 популяционное исследование и содержащих 261 040 субъектов, глобальная распространенность хронического запора составляет около 14% [2]. По данным систематического обзора литературы 2018 г., средняя распространенность запора у взрослых оценивается в 16% во всем мире (варьирует от 0,7 до 79%) [3]. Эпидемиологические исследования показали, что высокая распространенность хронического запора связана с увеличением возраста. Общая распространенность запоров у пожилых людей в возрасте от 60 до 110 лет составила 18,9% у проживающих в обществе и 74% – среди жителей домов престарелых, что связано с возрастными физиологическими изменениями, сниженной физической активностью, отсутствием правильного питания [4, 5]. Также отмечалось, что запоры чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Более того, тяжелые запоры заметно чаще наблюдаются у пожилых женщин в сравнении с мужчинами. Высокая частота встречаемости у женщин связана с гормональными изменениями, чаще всего во время беременности и в предклимактерический период [6]. Хронический запор представляет собой серьезную клиническую проблему, оказывая существенное влияние на качество жизни пациентов, как физическое, так и психическое.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРИЧИНЫ ЗАПORA

Запор – это расстройство желудочно-кишечного тракта, отличающееся медленным транзитом каловых масс по кишечнику, нарушением акта дефекации и возникновением дискомфорта при дефекации. В зависимости от длительности заболевания выделяют два варианта – острый и хронический запор [7]. Под острым запором подразумевается отсутствие стула в течение нескольких суток. Этиологическими факторами для острого запора чаще всего являются:

- кишечная непроходимость (динамическая, странгуляционная, обтурационная);
- значимые стрессовые ситуации;
- длительный постельный режим;
- прием лекарственных препаратов;
- смена привычных условий быта и питания (так называемый запор путешественника).

Для хронического запора характерны постоянные нарушения акта дефекации продолжительностью не менее 3 мес.

В зависимости от причины запор может быть первичным (идиопатическим, функциональным) или вторичным [8, 9]. Первичный запор встречается значительно чаще [9]. Его можно подразделить на три типа [10]:

- запор при нормальном транзите;
- аноректальная дисфункция;
- запор с замедленным транзитом.

Запор при нормальном транзите является наиболее распространенным фенотипом функционального запора и часто совпадает с синдромом раздраженного кишечника

с преобладанием запоров [11]. Аноректальная дисфункция – состояние, которое возникает из-за неспособности координировать мышцы брюшной полости и тазового дна для эвакуации стула. У взрослых расстройства ректальной эвакуации могут быть вызваны структурными дефектами или функциональной этиологией (диссинергическая дефекация, или диссинергия тазового дна, или функциональное расстройство выхода). Патогенез функциональных расстройств до конца не изучен, но, вероятно, является многофакторным. Считается, что это приобретенная усвоенная дисфункция, а не органическое или нейрогенное заболевание. Неэффективная дефекация связана с неспособностью расслабления или неадекватным сокращением лобково-прямокишечной мышцы и наружного анального сфинктера. Это сужает аноректальный угол и увеличивает давление в анальном канале, в связи с чем эвакуация становится менее эффективной [12]. Запор с замедленным транзитом характеризуется медленным прохождением содержимого по кишечнику и может быть следствием нарушений миэнтерального сплетения и нейротрансмиссии [13]. Причинами вторичного запора могут быть эндокринные, метаболические, неврологические расстройства, прием лекарственных препаратов (рис. 1) [14].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАПORA

Согласно Римским критериям IV пересмотра 2016 г., диагноз «функциональный хронический запор» должен основываться на наличии двух или более признаков [15]:

- натуживание при дефекации составляет более 25%;
- комковатый или твердый стул (форма 1–2 по Бристольской шкале стула) более чем в 25% случаев дефекации;
- ощущение неполного опорожнения кишечника более чем в 25% случаев дефекации;
- ощущение аноректальной обструкции/закупорки более чем в 25% случаев дефекации;
- ручные приемы, облегчающие более 25% дефекаций (например, пальцевое опорожнение, поддержка тазового дна);
- менее трех спонтанных опорожнений кишечника в неделю.

В дополнение к вышесказанному для диагностики функционального запора необходимо также соблюдение следующих трех критериев:

1) жидкий стул должен редко возникать без использования слабительных средств;

2) недостаточные критерии для синдрома раздраженного кишечника;

3) присутствие не менее 3 мес. в течение 6 мес.

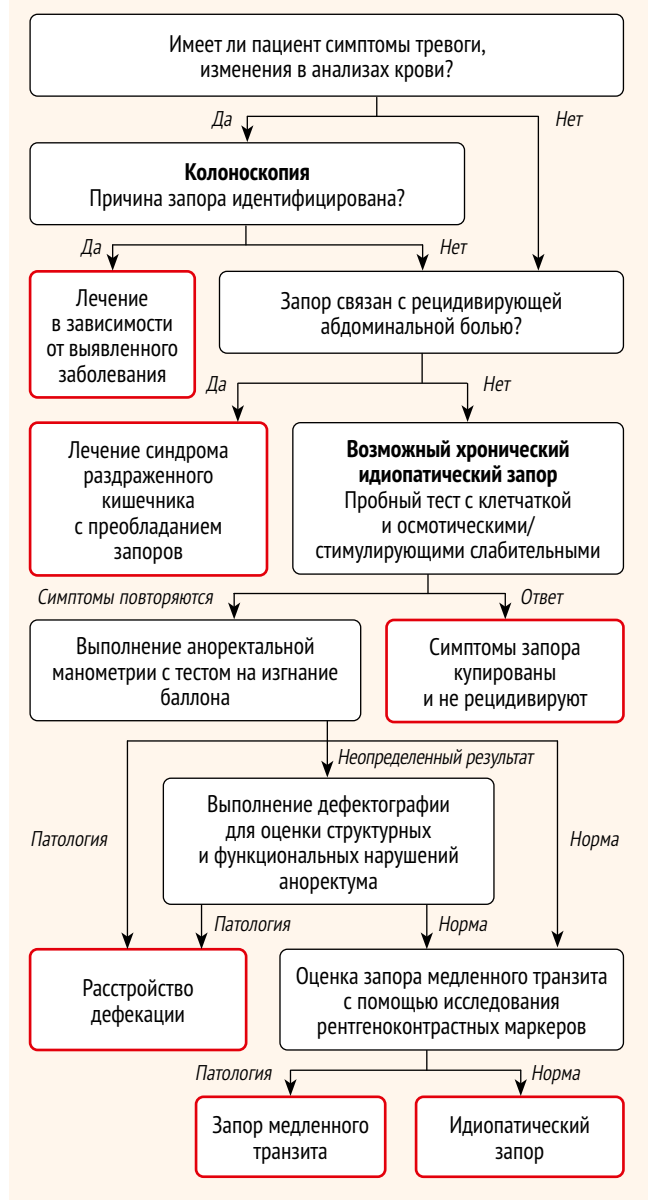
Пошаговый алгоритм диагностики хронического запора показан на рис. 2 [16, 17].

При клинической оценке для постановки диагноза и дифференциальной диагностики необходим сбор подробного анамнеза, включающий частоту дефекации, консистенцию стула, его размер, продолжительность симптомов, историю игнорирования позывов к дефекации, ощущения неполного опорожнения кишечника, использование ручных приемов. Также следует учитывать прием лекарственных препаратов на постоянной основе,

● **Рисунок 1.** Причины вторичного запора
 ● **Figure 1.** Secondary constipation causes

Заболелания кишечника <ul style="list-style-type: none"> • Колоректальный рак • Дивертикулез • Геморрой • Ректоцеле • Вентральная грыжа • Анальная трещина • Злокачественное поражение окружающих тканей с компрессией толстой кишки • Послеоперационные нарушения
Метаболические состояния <ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет • Гипотиреоз • Гиперпаратиреоз • Гиперкальциемия • Гипокалиемия • Гипомагниемия • Уремия • Отравление тяжелыми металлам
Системные заболелания <ul style="list-style-type: none"> • Амилоидоз • Склеродермия
Неврологические заболелания и невропатии <ul style="list-style-type: none"> • Болезнь Паркинсона • Дегенеративные заболелания • Деменция • Травма или опухоль спинного мозга • Цереброваскулярная болезнь • Рассеянный склероз • Автономная невропатия
Заболелания сердца <ul style="list-style-type: none"> • Хроническая сердечная недостаточность
Лекарственные препараты <ul style="list-style-type: none"> • Антагонисты 5-HT₃-рецепторов: ондансетрон • Анальгетики: опиаты, трамадол • Антихолинергические агенты • Нестероидные противовоспалительные препараты: ибупрофен • Трициклические антидепрессанты: амитриптилин • Другие антидепрессанты: ингибиторы моноаминоксидазы • Антипаркинсонические препараты: бензотропин • Другие противопаркинсонические препараты, агонисты дофамина • Нейролептики: аминазин • Спазмолитики: дицикломин • Другие спазмолитики: мебеверин, масло мяты перечной • Антигистаминные препараты: димедрол • Антikonвульсанты: карбамазепин • Блокаторы кальциевых каналов: верапамил, нифедипин • Диуретики: фуросемид • Препараты центрального действия: клонидин • Антиаритмические препараты: амиодарон • Бета-блокаторы: атенолол • Секвестранты желчных кислот: холестирамин, колестипол • Катионосодеержащие агенты • Алюминий-содеержащие антациды, сукральфат • Кальций • Препараты железа: сульфат железа • Химиотерапевтические агенты: винкристин • Алкилирующие агенты: циклофосфамид • Разные соединения: сульфат бария, полистирольные смолы, висмут • Препараты, используемые в эндокринологии: памидронат, алендроновая кислота • Симпатомиметики: эфедрин, тербуталин • Другие антипсихотические средства: клозепин, галоперидол, рисперидон

● **Рисунок 2.** Диагностика хронического запора (сост. по [16, 17])
 ● **Figure 2.** Chronic constipation diagnosis (adapted from [16, 17])



хронические сопутствующие заболелания, выявление симптомов тревоги, которые могут свидетельствовать об органическом поражении толстого кишечника и требуют дообследования [16].

В плане дифференциальной диагностики причин запора важны симптомы тревоги, к которым относят: возраст 45 лет и старше, изменение калибра стула, изменение в работе кишечника, кровь в стуле, непреднамеренную потерю массы тела, высокую температуру, образования брюшной полости, семейный или личный анамнез рака желудочно-кишечного тракта, недавнюю железодефицитную анемию, ректальное кровотечение, выпадение прямой кишки, потерю аппетита, изменение лабораторных данных (анемия, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов) [14, 18].

При физикальном осмотре необходимо проведение поверхностной и глубокой пальпации живота для оценки состояния петель толстой кишки, оценки болезненности

и т. д., исследование аноректальной области. Также необходима консультация проктолога для исключения рубцов, свищей, трещин заднего прохода, наружного и внутреннего геморроя, новообразований в прямой кишке, уточнения состояния мышц тазового дна. Анализы крови, включая общий, уровень глюкозы в крови, печеночные и почечные функциональные пробы, уровень электролитов, гормоны щитовидной железы и маркеры воспаления, необходимы для исключения вторичной причины запора и выявления симптомов тревоги. Диагностическая колоноскопия необходима только лицам с тревожными симптомами или пациентам, которым необходимо пройти скрининг колоректального рака [19]. Расширенное физиологическое тестирование используется у пациентов для оценки аноректальных расстройств, которые вызывают запор. Расширенные физиологические тесты включают:

- аноректальную манометрию;
- испытание на выталкивание баллона;
- дефекографию (флюороскопическая/магнитно-резонансная томография (МРТ));
- исследования транзита по толстой кишке.

Аноректальная манометрия основана на измерении изменений давления во время попыток дефекации. Процедура позволяет количественно оценить функции внутреннего и наружного анального сфинктера, ректальную чувствительность, аноректальный рефлекс и ректальную податливость [20]. Совместно с манометрией проводится тест на изгнание баллона. Однако методология проведения исследования не стандартизирована. В большинстве случаев оценивается время, необходимое для опорожнения баллона, наполненного теплой водопроводной водой или физраствором, обычно 50–100 мл, в положении сидя. Верхний предел нормы составляет 1 мин [21].

У пациентов с диссинергической дефекацией манометрически можно зарегистрировать 4 модели расстройства, а именно [22]:

- модель 1: характеризуется парадоксальным повышением давления и интаректальным давлением 45 мм рт.ст. и более;
- модель 2: характеризуется неспособностью создать достаточную силу изгнания без увеличения интаректального давления и с парадоксальным увеличением остаточного интраанального давления;
- модель 3: характеризуется достаточной силой изгнания, но недостаточным снижением интраанального давления (менее 20%);
- модель 4: характеризуется невозможностью достижения адекватной силы изгнания, отсутствием увеличения интаректального давления и отсутствием / недостаточным снижением интраанального давления.

Дефекография – это рентгеноскопическое исследование, которое выполняется путем помещения 100–150 мл бария в прямую кишку пациента, что побуждает к акту дефекации. Дефекографию можно проводить с помощью классической флюороскопии или МРТ. Преимущество МРТ-дефекографии заключается в том, что, помимо отображения структуры и функции аноректума и тазового дна, она также позволяет визуализировать окружающие структуры (органы и мышцы). МРТ-дефекография

отличается отсутствием ионизирующего излучения, однако в рутинной практике не применяется в связи с высокой стоимостью [23].

Для оценки транзита по толстой кишке назначается рентгенологическое исследование с применением рентгеноконтрастных маркеров. Исследование проводится на фоне отмены слабительных средств и клизм, которые могут смазать результаты исследования. Пациенту рекомендуется высокообогатщенная клетчаткой диета (20–30 г клетчатки в сутки) с совместным приемом рентгеноконтрастных маркеров. Через 4 суток выполняется серия рентгенологических снимков брюшной полости. О нарушении эвакуационной функции свидетельствует задержка более 20% маркеров в толстом кишечнике [24].

Альтернативными методами оценки транзита по кишечнику являются сцинтиграфия и беспроводная моторная капсула. В сцинтиграфии применяется радиоизотоп (^{111}In или ^{99}Tc), вводимый в растворимой или нерастворимой капсуле с тестовым приемом пищи, с оценкой продвижения изотопа по кишечнику с помощью гамма-камеры. Как рентгеноконтрастные маркеры, так и сцинтиграфия обеспечивают количественную оценку транзита по толстой кишке и считаются эквивалентными. Беспроводная моторная капсула – это нерадиоактивный метод оценки транзита по кишечнику, который позволяет измерять pH и температуру желудочно-кишечного тракта в едином и минимально инвазивном режиме. Метод с применением капсулы хорошо переносится, имеет хорошую комплаентность, однако является дорогостоящим [21].

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Лечение запоров включает изменение образа жизни, соблюдение диеты, а также применение лекарственных препаратов – слабительных средств. Пошаговый алгоритм лечения согласно AGA Guideline [25] отображен на рис. 3.

Меры по изменению образа жизни включают достаточное потребление клетчатки (20–30 г/день) и жидкости (1,5–2 л/день), физическую активность, исключение вызывающих запоры продуктов и лекарств. Употребление большого количества клетчатки может вызвать вздутие живота или газообразование. Для снижения негативного побочного эффекта повышенного потребления клетчатки рекомендуется начать с небольшого количества с постепенным увеличением потребления для достижения клинического эффекта в виде смягчения каловых масс и более частых эпизодов дефекации. Клетчатка, например, содержащаяся в цитрусовых и бобовых, стимулирует рост кишечной флоры, тем самым увеличивая массу фекалий. Также для профилактики запоров возможно применение пищевых волокон (объемообразующие слабительные). Пищевые волокна, включаемые в рацион, подразделяют на растворимые (например, псиллиум, пектин) и нерастворимые (отруби, метилцеллюлоза, поликарбофил) [14]. Применение псиллиума по сравнению с плацебо приводит к улучшению общих симптомов, уменьшению натуживания, боли при дефекации, улучшению консистенции стула и увеличению частоты дефекации [26].

● **Рисунок 3.** Алгоритм лечения согласно AGA Guideline (сост. по [25])

● **Figure 3.** Treatment algorithm according to AGA guidelines (adapted from [25])



ПЭГ – полиэтиленгликоль, БОС – биологическая обратная связь.

Осмотические слабительные

Первой ступенью медикаментозной терапии хронических запоров являются осмотические слабительные, к которым относятся полиэтиленгликоль (ПЭГ), лактулоза, сорбитол, соли магния. Осмотические слабительные содержат неабсорбируемые ионы или молекулы, которые создают осмотический градиент. Это способствует секреции люминальной жидкости в кишечнике, что приводит к увеличению объема стула, его размягчению, улучшению перистальтики [27]. Осмотические слабительные эффективны при лечении хронических запоров у пожилых людей, пациентов, страдающих сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической почечной и сердечной недостаточностью. Наиболее используемыми препаратами этой группы являются лактулоза и ПЭГ.

Лактулоза – это β-галактозидофруктоза, синтетический дисахарид, неперевариваемый в тонком кишечнике. Лекарственное средство оказывает осмотический слабительный эффект в толстой кишке, что способствует улучшению перистальтики и продвижению каловых масс по кишечнику. Препарат применяется в дозе 10–20 г (15–30 мл

или 1–2 пакета) в день, при необходимости доза может быть увеличена до 40 г (60 мл или 2–4 пакета) в день. Распространенными дозозависимыми побочными эффектами лактулозы в клинической практике являются вздутие живота и метеоризм.

ПЭГ – длинноцепочечный полимер оксида этилена, применяемый в дозе 17 г в сутки. Действие препарата основано на удержании воды в просвете кишечника, что ведет к увеличению объема каловых масс и снижению консистенции стула [25, 28].

Стимулирующие слабительные

В случае неэффективности объемобразующих и осмотических слабительных применяют стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, сеннозид) в качестве краткосрочной и неотложной терапии. Стимулирующие слабительные оказывают действие посредством изменения транспорта электролитов слизистой оболочкой кишечника и усиливают моторную активность кишечника. В первом совместном клиническом практическом руководстве, разработанном Американским колледжем гастроэнтерологии (ACG) и Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA), группа экспертов рекомендует использовать бисакодил или пикосульфат натрия краткосрочно или в качестве неотложной терапии (сильная рекомендация, умеренная убедительность) [25].

Согласно результатам рандомизированного четырехнедельного исследования, прием пикосульфата натрия (10 мг/день) оказывал значимое положительное влияние на функцию кишечника по сравнению с плацебо [29]. Пикосульфат натрия представляет собой слабительное триарилметановой группы и обладает местным слабительным эффектом (абсорбция препарата незначительная): после бактериального расщепления в толстом кишечнике оказывает стимулирующее действие на слизистую толстого кишечника, увеличивая перистальтику, способствует накоплению воды и электролитов в толстом кишечнике. Это приводит к стимуляции акта дефекации, уменьшению времени эвакуации и размягчению стула¹. Препарат стимулирует естественный процесс эвакуации содержимого из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Поэтому натрия пикосульфат не оказывает влияния на переваривание или всасывание калорийной пищи или незаменимых питательных веществ в тонком кишечнике. Время развития слабительного эффекта препарата определяется скоростью высвобождения активного метаболита и обычно составляет 6–12 ч после применения (в среднем – 10 ч).

Хорошо известным и имеющим заслуженную клиническую репутацию пикосульфатом натрия на российском фармацевтическом рынке является препарат Регулакс Пикосульфат, который может применяться не только у взрослых, но и у детей с 0 лет. Препарат принимают внутрь перед сном, начиная с наименьшей дозы – 14 капель в сутки (что соответствует 5 мг натрия пикосульфата). В зависимости от полученного эффекта при последующих приемах дозу увеличивают до максимальной – 27 капель в сутки или

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Натрия пикосульфат. Номер ЛП-005627, дата регистрации 02.07.2019. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bacd2d92-937e-4590-ac91-a0f66a60925b.

уменьшают. Регулакс применяется короткими курсами – не более 10 дней. Регулакс может использоваться при хроническом запоре в период нарастания симптомов и при остром запоре. Этот препарат незаменим в ситуациях, когда особенно важно, чтобы стул был мягким и необъемным: при запорах, возникающих после операций на прямой кишке, промежности, органах малого таза. Прием Регулакса может быть показан и в случаях нарушения опорожнения кишечника, вызванных постельным режимом.

Также проведено рандомизированное четырехнедельное исследование в отношении препарата бисакодил (10 мг/день) у 368 пациентов с хроническим запором. В ходе исследования выявлено улучшение функции кишечника и увеличение среднего количества спонтанных опорожнений по сравнению с плацебо [30]. Частым побочным эффектом применения стимулирующих слабительных (при длительном применении) является лаксативная болезнь, которая характеризуется местными и общими расстройствами, связанными с нарушением водно-электролитного баланса [14].

Секреторные слабительные

Секреторные слабительные – препараты следующей ступени терапии, вызывают секрецию хлорида в просвет кишечника, что приводит к увеличению количества кишечной жидкости и ускорению транзита по толстому кишечнику. К этой группе препаратов относятся лубипростон, линаклотид и плеканатид. Лубипростон – бициклическая жирная кислота, полученная из простагландина E1, которая увеличивает секрецию хлорида в кишечнике путем активации хлоридных каналов типа 2 на эпителиальных клетках. Он улучшает консистенцию стула, увеличивает его частоту, снижает дискомфорт в животе, вздутие. Эффективен у лиц старше 65 лет. Линаклотид – агонист гуанилатциклазы-C, способствует улучшению симптомов вздутия, дискомфорта в брюшной полости. Препараты противопоказаны лицам с предполагаемой механической обструкцией желудочно-кишечного тракта. Частым побочным эффектом препарата является диарея, что приводит к отмене препарата или снижению дозы. Плеканатид – это pH-зависимый агонист гуанилатциклазы-C, оказывает положительный эффект в отношении симптомов дискомфорта в брюшной полости, вздутия и метеоризма [25]. Данные секреторные слабительные препараты отсутствуют на российском фармацевтическом рынке.

Прокинетики

В качестве альтернативного препарата для лечения хронического запора используется прокинетик пруклоприд. Это селективный высокоаффинный агонист рецептора 5-HT₄, который действует как стимулятор моторики кишечника. Рекомендуются дозы составляют 2 мг 1 раз в день и 1 мг – для лиц с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации – менее 30 мл/мин). Эффективен при лечении хронического запора у лиц старше 65 лет, способствует устранению дискомфорта в брюшной полости, вздутия, увеличивает частоту дефекаций. Пруклоприд одобрен с 2009 г. в европейских странах для лечения хронических запоров в тех случаях, когда слабительные средства не обеспечивают должного эффекта

в устранении симптомов. Частыми побочными эффектами являются головная боль, тошнота, диарея. У большинства лиц, сообщивших о головной боли и диарее, этот побочный эффект возникал в течение первой недели лечения и обычно проходил в течение нескольких дней [25, 31].

Другие методы терапии

Другим препаратом, способствующим разрешению хронического запора, является селективный антагонист μ -опиоидных рецепторов метилналтрексон. Препарат применяется у пациентов с хроническими опиоид-индуцированными запорами, резистентными к другим слабительным средствам. Применяется подкожно. Доза составляет 8–12 мг (или 0,15 мг/кг) на второй день или через 24 ч. Наиболее распространенными побочными эффектами являются боли в животе и метеоризм. Ограниченно применяется у пациентов со злокачественными новообразованиями кишечника [14, 32].

Пациентам с функциональным запором рекомендуется назначение доказавших свою эффективность штаммоспецифических пробиотиков. Согласно метаанализу 15 рандомизированных контролируемых исследований, прием пробиотиков снижает время толстокишечного транзита, увеличивает частоту стула и улучшает его консистенцию [33]. Отмечено преимущество мультиштаммовых пробиотиков. Доказанной эффективностью у пациентов с запором обладает пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* CNCM-I2494 (Bioregularis, CNCM-2494, DN 173010) [34].

Применение свечей (глицерин или бисакодил) и клизм оправдано у маломобильных пожилых людей для улучшения эвакуационной функции кишечника, а также в качестве профилактики копростазов. Клизмы (на водной основе, мыльная пена) следует использовать только по мере необходимости при запорах у пожилых людей, т. е. после нескольких дней запоров для предотвращения копростазов. Побочные эффекты клизм с мыльной пеной включают повреждение слизистой оболочки прямой кишки, в связи с чем их применение ограничено [14, 27].

Биологическая обратная связь (БОС) – безболезненный неинвазивный способ когнитивной переподготовки мышц тазового дна и брюшной стенки для облегчения эвакуации. Процедура подразумевает размещение датчика в анусе для определения давления в прямой кишке, выводимого на экран компьютера в виде графика. Пациента обучают правильному положению тела во время дефекации, особенностям дыхания. БОС показана пациентам с дисфункцией тазового дна, особенно с диссинергической дефекацией, ректальной гипочувствительностью или инвагинацией слизистой оболочки прямой кишки [26, 35].

Вибрирующая капсула – это нефармакологическая, принимаемая внутрь программируемая капсула, которая вибрирует внутри просвета кишечника, вызывая дефекацию. Проведена третья фаза двойного слепого плацебо-контролируемого исследования на 312 пациентах с хроническими запорами. Было выявлено улучшение симптомов запоров в виде облегчения натуживания, консистенции стула, качества жизни по сравнению с плацебо. В ходе исследования нежелательными явлениями было ощущение легкой вибрации у 11% испытуемых [35].

Хирургическое лечение запоров предназначено в случаях рефрактерного запора с замедленным кишечным транзитом, которые не могут быть адекватно вылечены никаким другим способом. Пациентов с упорными запорами с целью решения вопроса о целесообразности их хирургического лечения рекомендуется направлять в специализированные проктологические клиники, где имеется возможность более детального обследования пациента. К хирургическим методам лечения относятся колэктомию с формированием илеоректального, цекоректального или асцендоректального анастомоза. По результатам многих исследований было выявлено множество послеоперационных осложнений, в связи с чем хирургическое лечение не рекомендовано ослабленным пациентам из-за высокого риска смертности [14, 27, 28].

ПРОФИЛАКТИКА ЗАПОРА

Для профилактики запоров важно установление регулярного режима дефекации. Кишечник наиболее активен в утренние часы после пробуждения и еды. В случае

игнорирования позывы к дефекации в будущем станут ослабевать. Рекомендуется опорожнять кишечник при первых позывах к дефекации с целью профилактики запоров. Диафрагмальное дыхание и поза также могут влиять на динамику и легкость дефекации. Меры профилактики включают положение сидя, наклон вперед и поднятие ног на 20–30 см над полом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что запор – это расстройство, которое достаточно часто встречается в практике врача амбулаторного звена. Понимание причин запора, диагностических и терапевтических аспектов позволяет определиться с тактикой ведения пациентов. При этом важен продуманный индивидуальный подход к лечению запора у конкретного пациента в зависимости от клинической ситуации.

Поступила / Received 20.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.08.2024
Принята в печать / Accepted 06.08.2024



Список литературы / References

- Barbara G, Barbaro MR, Marasco G, Cremon C. Chronic constipation: from pathophysiology to management. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2023;69(2):277–290. <https://doi.org/10.23736/s2724-5985.22.03335-6>.
- Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1582–1591. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164>.
- Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010631>.
- Salari N, Ghasemianrad M, Ammari-Allahyari M, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Mohammadi M. Global prevalence of constipation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(15–16):389–398. <https://doi.org/10.1007/s00508-023-02156-w>.
- 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>.
- Vazquez Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:919–930. <https://doi.org/10.2147/CIA.S54304>.
- Парфенов АИ, Индейкина ЛХ, Беляева АА, Павлов МВ, Орлова НВ, Атрощенко АО и др. *Хронический запор: методические рекомендации*. М.: Прима Принт; 2016. 54 с.
- Алешин ДВ, Ачкасов СИ, Баранская ЕК, Ивашкин ВТ, Куликова НД, Лапина ТЛ и др. *Запор: клинические рекомендации*. М.; 2024. 48 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/274_3.
- Chatoor D, Emmanuël 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>.
- Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. *Am Fam Physician*. 2005;72(11):2277–2284. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2005/1201/p2277.html>.
- Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(B Suppl):16B–21B. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206564>.
- Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1510–1518. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.064>.
- Vlismas LJ, Wu W, Ho V. Idiopathic Slow Transit Constipation: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(1):108. <https://doi.org/10.3390/medicina60010108>.
- Ивашкин ВТ, Мнацаканян МГ, Остапенко ВС, Погромов АП, Нековаль ВМ, Полуэктова ЕА и др. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):7–20. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20>.
- Ivashkin VT, Mnatsakanyan MG, Ostapenko VS, Pogromov AP, Nekoval VM, Poluektova EA et al. Diagnosis and Treatment of Elderly and Senile Chronic Constipation: an Expert Consensus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):7–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20>.
- 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>.
- Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2016;315(2):185–191. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16994>.
- Rao SS, Rattanakit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):295–305. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.53>.
- Mari A, Mahamid M, Amara H, Baker FA, Yacob 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>.
- Jani B, Marsicano E. Constipation: Evaluation and Management. *Mo Med*. 2018;115(3):236–240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140151/>.
- Bharucha AE, Coss-Adame E. Diagnostic Strategy and Tools for Identifying Defecatory Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(1):39–53. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.10.002>.
- Wald A. Etiology and evaluation of chronic constipation in adults. *UpToDate*. 2024. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-chronic-constipation-in-adults>.
- Rao SS, Meduri K. What is necessary to diagnose constipation? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):127–140. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.11.001>.
- Kim NY, Kim DH, Pickhardt PJ, Carchman EH, Wald A, Robbins JB. Defecography: An Overview of Technique, Interpretation, and Impact on Patient Care. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(3):553–568. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.04.006>.
- Vork L, van Avesaat MHP, van Hoboken EA, Kruijmel JW, Conchillo JM, Keszthelyi D, Masclee AAM. Normal colonic transit time predicts the outcome of colonic manometry in patients with chronic constipation-an exploratory study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(10):1819–1822. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03376-1>.
- Chang L, Chey WD, Imdad A, Almaro CV, Bharucha AE, Diem S et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*. 2023;164(7):1086–1106. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214>.
- Suares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(8):895–901. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04602.x>.
- Rao SSC. Constipation in the older adult. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/16133>.
- Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, Aros SD, Ferrández Santos J, Rey Diaz Rubio E, Mearin Manrique F. Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 2: Diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(4):303–316. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.02.007>.

29. 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>.
30. Krogh K, Chiarioni G, Whitehead W. Management of chronic constipation in adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(4):465–472. <https://doi.org/10.1177/2050640616663439>.
31. Bassotti G, Usai Satta P, Bellini M. Prucalopride for the treatment of constipation: a view from 2015 and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(3):257–262. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1568238>.
32. Bassotti G, Usai-Satta P, Bellini M. Linaclotide for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(11):1261–1266. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1494728>.
33. Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr.* 2020;39(10):2960–2969. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.005>.
34. Yang YX, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang XH, Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol.* 2008;14(40):6237–6243. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6237>.
35. Головенко АО, Фоменко ОЮ, Егорова ДВ, Белоус СС. Терапия по принципу «биологической обратной связи» в лечении хронического запора. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(3):99–105. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/674>. Golovenko AO, Fomenko OYu, Egorova DV, Belous SS. Biofeedback therapy for treatment of chronic constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(3):99–105. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/674>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Г. Пахомова
 Написание текста – И.Г. Пахомова, А.А. Леякова
 Обзор литературы – А.А. Леякова
 Анализ материала – И.Г. Пахомова, А.А. Леякова
 Редактирование – И.Г. Пахомова
 Утверждение окончательного материала – И.Г. Пахомова

Contribution of authors:

Concept of the article – Inna G. Pakhomova
 Text development – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova
 Literature review – Alexandra A. Lelyakova
 Material analysis – Inna G. Pakhomova, Alexandra A. Lelyakova
 Editing – Inna G. Pakhomova
 Approval of the final version of the article – Inna G. Pakhomova

Информация об авторах:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru
Леякова Александра Андреевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; lukakrosseray@gmail.com

Information about the authors:

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

Долгосрочная эффективность и выживаемость терапии устекинумабом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.В. Шапина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Статья посвящена обзору данных по долгосрочной эффективности и выживаемости биологической терапии для лечения воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона. В статье подчеркивается, что в настоящее время цели терапии воспалительных заболеваний кишечника изменились и теперь акцент ставится не только на индукцию и поддержание ремиссии, но и на долгосрочные перспективы. Выбор терапии становится все более сложным вопросом, поскольку должен учитывать не только клиническую эффективность, но и эндоскопическую ремиссию, которая является предиктором долгосрочной эффективности терапии. Особое внимание в обзоре уделяется устекинумабу – антителам к интерлейкину-12 и -23. Этот препарат продемонстрировал высокую долгосрочную эффективность и безопасность при лечении язвенного колита и болезни Крона. Исследования показывают, что устекинумаб эффективно поддерживает клиническую ремиссию у пациентов, обеспечивая стабильные результаты и низкий уровень серьезных нежелательных явлений. Долгосрочные данные также подтверждают его преимущества по сравнению с другими биологическими агентами, такими как инфликсимаб и адалимумаб, в отношении выживаемости терапии. В статье приводятся данные клинических исследований устекинумаба на протяжении до 5 лет, которые демонстрируют хорошую выживаемость терапии, а также различные исследования реальной клинической практики, подтверждающие длительное поддержание эффективности устекинумаба у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, дается оценка и проводится анализ данных о долгосрочной эффективности и выживаемости терапии, а также подчеркивается значимость индивидуального подхода при выборе терапии с учетом предшествующего опыта лечения и активности воспаления.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, генно-инженерные биологические препараты, анти-интерлейкин-12/23, эндоскопическая ремиссия

Для цитирования: Шапина МВ. Долгосрочная эффективность и выживаемость терапии устекинумабом у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский совет*. 2024;18(15):166–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-399>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Long-term efficacy and survival of ustekinumab therapy in patients with inflammatory bowel disease

Marina V. Shapina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>, shapina.mv@yandex.ru

¹ Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article reviews data on the long-term effectiveness and survival of biological therapies for treating inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn's disease. It highlights the shift in treatment goals, emphasizing not only induction and maintenance of remission but also long-term outcomes. The choice of therapy is becoming increasingly complex, as it must consider both clinical efficacy and endoscopic remission, which, serves as a predictor of long-term treatment effectiveness. Special attention is given to ustekinumab – antibodies targeting interleukins 12 and 23. This drug has shown high long-term effectiveness and safety in treating ulcerative colitis and Crohn's disease. Studies indicate that ustekinumab effectively maintains clinical remission in patients, providing stable results and a low rate of serious adverse events. Long-term data also highlight its advantages over other biological agents, such as infliximab and adalimumab, in terms of therapy sustainability. The article includes data from clinical trials of ustekinumab extending up to 5 years, demonstrating good treatment sustainability, as well as various real-world practice studies confirming the prolonged effectiveness of ustekinumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The article evaluates and analyzes these data on long-term effectiveness and drug survival and also emphasizes the importance of an individualized approach in selecting therapy, taking into account prior treatment experience and inflammation activity.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, biologic therapies, anti-interleukin-12/23, endoscopic remission

For citation: Shapina MV. Long-term efficacy and survival of ustekinumab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):166–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-399>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, характеризующимися хроническим воспалением, которые могут привести к развитию осложнений и инвалидизации пациентов. На сегодняшний день данные заболевания не имеют способа излечения (за исключением колэктомии при ЯК), в связи с чем требуют непрерывного медикаментозного лечения. Для терапии данных заболеваний применяется целый ряд биологических препаратов разных классов: антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), интегринам и интерлейкинам [1–3]. Чем позже появляется препарат на рынке, тем, как правило, сложнее оценка его эффективности в связи с возрастающими требованиями к ее оценке, а также наличием заведомо более тяжелых рефрактерных групп пациентов, которые ранее имели неэффективность предшествующей биологической терапии [4].

На сегодняшний день, когда биологическая терапия уже достаточно давно применяется для лечения ВЗК, мы начали получать краткосрочные и среднесрочные результаты, соответствующие данным основных клинических исследований. Цели врача-гастроэнтеролога или колопроктолога, занимающихся лечением этих заболеваний, изменились. Традиционно эффективность терапии оценивалась в основном по клиническим симптомам. В настоящее время активность заболевания также может оцениваться по объективным показателям, таким как эндоскопические данные и биомаркеры [5–7]. Цели терапии включают не только индукцию и поддержание ремиссии, предотвращение и лечение осложнений, но и достижение заживления слизистой оболочки. Заживление слизистой оболочки подразумевает отсутствие местного воспаления и восстановление ее нормальной структуры. Хотя до сих пор нет единых критериев для определения заживления слизистой, обычно его характеризует отсутствие язв при эндоскопическом исследовании [8]. Появляется много данных, которые показывают, что заживление слизистой оболочки может быть связано со снижением частоты клинических рецидивов, госпитализаций, операций и инвалидности, а также с хорошим долгосрочным прогнозом [9, 10]. Таким образом, теперь наше внимание сосредоточено не только на прогнозируемом краткосрочном ответе, но и на долгосрочной эффективности препарата [11–13].

Стратегия STRIDE (Strategies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – Стратегии лечения ВЗК) представляет собой руководство по лечению ВЗК. Она была разработана и принята в 2015 г. Европейским объединением гастроэнтерологов (UEG) и обновлена в 2020 г. Обе стратегии – STRIDE I и STRIDE II – ориентированы на достижение и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, при этом STRIDE II расширяет цели, включая гистологическую ремиссию и аспекты долгосрочного лечения. Если в STRIDE I входили только индукция клинической, эндоскопической, бесстероидной ремиссии и предотвращение осложнений заболевания, то в STRIDE II уже

появилось понятие устойчивой ремиссии (клинической, эндоскопической и бесстероидной), а также достижение гистологической ремиссии. Таким образом, правильно подобранная терапия сегодня должна достигать долгосрочных целей. Что именно считать подходящим вариантом лечения и на основании чего принимается решение о выборе тактики, будет во многом зависеть от требований и ожиданий как пациента, так и врача [14]. Это решение основывается не только на оценке клинической картины, но и на предшествующем опыте лечения, вероятности достижения удовлетворительного ответа с хорошей безопасностью и переносимостью [4, 15–18].

Начнем с определения понятия, упомянутого в названии этой статьи. Несмотря на то что значение термина «выживаемость терапии» воспринимается как очевидное большинством врачей, имеющих опыт применения биологических препаратов, в литературе нет общепринятого определения. Выживаемость терапии можно определить как период, в течение которого пациент продолжает лечение препаратом [19], при этом часто стоит иметь в виду, что данный препарат продолжает оставаться адекватным лечением для конкретного пациента [20]. Это будет определяться тем, продолжает ли пациент терапию или прекращает ее, как правило, из-за недостаточной эффективности или проблем с безопасностью [4]. Это понятие важно для оценки долгосрочной эффективности и безопасности терапии. Основная цель анализа выживаемости терапии – выявить, насколько долго препарат может быть использован до необходимости перехода на альтернативное лечение. На текущий момент данные показывают, что, по крайней мере, на начальном этапе лечения биологические препараты имеют благоприятный профиль безопасности [16, 21–23]. Если мы предположим, что отмена биологической терапии в большинстве случаев не вызвана проблемами безопасности, то эффективность лечения или клинический ответ становятся ключевыми факторами для анализа. Биологические препараты, доступные для лечения ВЗК, одобрены для постоянного и в принципе беспрерывного использования [24–27]. Таким образом, одним из ключевых моментов становится выживаемость терапии.

Выживаемость биологической терапии – это важный аспект оценки эффективности различных доступных препаратов. Необходимо помнить, что для большинства пациентов с умеренной или тяжелой формой заболевания адекватный контроль состояния требует длительного непрерывного лечения с применением соответствующей терапевтической стратегии [1, 2]. Поэтому общая оценка клинической эффективности препарата с высокими шансами на успешный ответ будет заметно снижена, если значительное число пациентов будет вынуждено прекратить лечение через 1–2 года из-за проблем с безопасностью или потери первоначального ответа [4]. Важно учитывать негативное влияние такой отмены на качество жизни как пациента, снова сталкивающегося с проблемой, которую он считал решенной, так и врача, которому снова предстоит решить проблему получения удовлетворительного ответа [14]. Также следует учитывать финансовые последствия прекращения биологической терапии, поскольку

неудача одного биологического агента часто приводит к переключению на другой, что включает индукционный режим, который значительно дороже поддерживающего.

Оценка исследований, касающихся достигнутых результатов и выживаемости терапии со временем для конкретного препарата, должна учитывать следующие аспекты:

- а) тип исследования (клиническое исследование или когортное);
- б) параметры, используемые для определения адекватного ответа;
- в) параметры, определяющие потерю ответа, что требует более глубокого анализа;
- г) доля пациентов, прекративших лечение из-за проблем безопасности;
- д) ограничения протокола, такие как включение только наивных пациентов или разрешение комбинированной терапии;
- е) причины прекращения лечения пациентом, не связанные с эффективностью или безопасностью.

Важно иметь в виду неоднородность в дизайне и целях исследований. Клинические и расширенные открытые исследования обычно показывают результаты только на основании данных пациентов, соответствующих определенным объективным критериям ответа, тогда как в сериях случаев используются более разнообразные показатели исхода [4]. Возможны различные варианты оценки эффективности терапии. Под клиническим ответом подразумевают снижение выраженности симптомов заболевания. Клиническая ремиссия определяется отсутствием клинических проявлений заболевания, эндоскопическая – видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании, а гистологическая – микроскопических признаков воспаления [1, 2]. Данные о выживаемости терапии могут зависеть от желаемого или ожидаемого уровня ответа, т. е. от предварительно определенного ожидания или цели. В случае ВЗК показатель выживаемости терапии будет выше, если оценка основывается на ответе на терапию, чем если рассматривать ремиссию, включая эндоскопическую.

Принимая во внимания все эти различия, мы сосредоточимся только на одном биологическом препарате для лечения ВЗК – устекинумабе, который представляет собой антитела к интерлейкину-12 и -23. Он уже показал свою эффективность и безопасность как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [28–31].

Целью статьи является обзор имеющихся данных по долгосрочной эффективности и выживаемости терапии устекинумабом у пациентов с ЯК и БК.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Данные клинических исследований

Результаты трехлетнего исследования UNIFI продемонстрировали эффективность и безопасность подкожного введения устекинумаба в дозировке 90 мг в качестве

поддерживающей терапии для пациентов с ЯК [32]. В ходе долгосрочного расширенного исследования UNIFI LTE были проанализированы данные пациентов, рандомизированных для получения устекинумаба каждые 12 или 8 нед. на начальном этапе поддерживающей терапии (N = 348), а также тех, кто был рандомизирован для продолжения терапии устекинумабом в LTE (N = 284).

Основным показателем эффективности являлась клиническая ремиссия, определяемая по частоте стула по Мейо (частота стула = 0/1, отсутствие ректального кровотечения). Результаты исследования показали, что на 152-й неделе 54,1% пациентов, получавших устекинумаб каждые 12 нед., и 56,3% пациентов, получавших его каждые 8 нед., достигли клинической ремиссии. В общей сложности 20% пациентов прекратили прием устекинумаба, причем среди пациентов, ранее не получавших биологическую терапию, этот показатель составил 10%, а среди тех, кто ранее получал биологическую терапию, – 30%. Среди пациентов, достигших клинической ремиссии на 3-м году терапии, 94,6% – в группе получавших устекинумаб каждые 12 нед. и 98,0% – в группе получавших устекинумаб каждые 8 нед., также не принимали кортикостероиды. Показатели ремиссии без кортикостероидов на 152-й неделе составили 51,2 и 55,1% для данных групп соответственно. При этом пациенты, ранее не получавшие биологическую терапию, демонстрировали более высокие показатели ремиссии по сравнению с пациентами, у которых ранее была неэффективность биологических препаратов. Биохимические показатели также указывали на стабильный ответ на терапию: в течение 3 лет наблюдалось устойчивое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина. С 96-й по 156-ю неделю исследования не было зарегистрировано ни одного случая смерти, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или туберкулеза.

Эффективность и безопасность длительного применения устекинумаба для поддерживающей терапии у пациентов с ЯК также были подтверждены данными четырехлетнего исследования UNIFI [33], где пациенты, показавшие положительный ответ на индукционную терапию устекинумабом и завершившие 44-недельный курс поддерживающего лечения, продолжили долгосрочную терапию. Эти пациенты продолжили получать поддерживающую терапию в виде подкожных инъекций устекинумаба (90 мг каждые 8 или 12 нед. либо плацебо). Начиная с 56-й недели пациенты, участвовавшие в рандомизированных группах, могли изменить дозировку на 90 мг каждые 8 нед. В ходе исследования проводилась оценка симптомов и нежелательных явлений, а также эндоскопическая оценка на 200-й неделе.

Среди 348 пациентов, изначально рандомизированных для получения подкожных инъекций устекинумаба на этапе поддерживающей терапии (объединенные группы с интервалом введения 8 и 12 нед.), на 200-й неделе 55,2% находились в состоянии клинической ремиссии. Более высокая доля пациентов, не получавших ранее биологическую терапию (67,2% (117/174)), достигла клинической ремиссии по сравнению с пациентами, имеющими

в анамнезе предшествующую биологическую терапию (41,6% (67/161)). Среди пациентов, находившихся в ремиссии на 200-й неделе, 96,4% не нуждались в применении кортикостероидов. Эти данные полностью согласуются с данными трехлетнего наблюдения. Кроме того, эндоскопическая оценка, проведенная на 200-й неделе, показала улучшение у 81,6% (71/87) пациентов в группе получавших устекинумаб каждые 12 нед. и у 79,8% (67/84) – каждые 8 нед. В период с 156-й недели до последнего визита по вопросам безопасности (до 220-й недели) среди пациентов, получавших устекинумаб, не было зарегистрировано ни одного случая смерти, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или туберкулеза. Исследование UNIFI показало многообещающие результаты применения устекинумаба при лечении ЯК, которые должны быть подтверждены в клинической практике.

Данные реальной клинической практики

Наиболее масштабным исследованием по количеству включенных в него пациентов стало ретроспективное исследование, проведенное В. Bressler et al. [34]. В него был включен 1291 пациент с ЯК, 25% пациентов были бионаивными, среди остальных 51,5% получали инфликсимаб. Оценивался только факт прекращения терапии без анализа его причин и степени ответа на лечения. Из 1291 пациента с ЯК лечение устекинумабом через 1 год продолжали 76,5%, а через 1,5 года – 69,5%. При стратификации в зависимости от предшествующего анамнеза терапии биологическими препаратами доля пациентов, продолжавших лечение, была численно выше среди бионаивных пациентов.

В отличие от ретроспективного, проспективные исследования, как правило, включали оценку эффективности проводимой терапии и анализ причин отмены препарата. Так, в проспективный регистр ENEIDA были включены 95 пациентов, получивших как минимум одну внутривенную дозу устекинумаба для лечения активного ЯК [35]. До начала терапии большинство пациентов имели тотальное поражение (58%, $n = 55$) или левосторонний ЯК (39%, $n = 37$). Медиана частичного индекса Мейо составила 6 (4–8), а согласно эндоскопическому параметру индекса Мейо воспаление оценивалось как минимальное у 4% пациентов ($n = 3$), умеренное – у 30% пациентов ($n = 20$) и выраженное – у 66% пациентов ($n = 45$). Клиническая активность заболевания и эффективность препарата оценивались с использованием частичного индекса Мейо. Согласно многофакторному анализу, единственным показателем, достоверно связанным с более низкой вероятностью достижения ремиссии, был повышенный уровень СРБ в сыворотке крови. Ремиссия была достигнута у 39% пациентов на 24-й неделе и у 33% пациентов на 52-й неделе терапии.

В течение медианного периода наблюдения, составившего 31 нед., 36% пациентов прекратили лечение устекинумабом. Вероятность продолжения терапии составила 63% на 56-й неделе и 59% на 72-й неделе, причем основная причина прекращения терапии была связана с первичной неэффективностью препарата. Более высокая активность воспаления на исходном уровне была ассоциирована с более низкой вероятностью достижения

ремиссии. При этом ни один из анализируемых параметров не оказался достоверно связанным с риском прекращения терапии. Профиль безопасности устекинумаба соответствовал известным данным о препарате.

В небольшое наблюдательное исследование, проведенное Y. Komeda et al., были включены 30 пациентов с ЯК, которые начали получать устекинумаб с апреля 2020 по апрель 2022 г. [36]. В рамках исследования изучались демографические данные, тип заболевания и его активность (по шкале Мейо и частичной шкале Мейо), применение биологических препаратов в анамнезе, сопутствующее применение преднизолона, а также клинический ответ на устекинумаб через 8 нед., частота индукции ремиссии, ее поддержание на 44-й и 152-й неделях, продолжение терапии и частота ремиссии без стероидов на 44-й неделе. Основными результатами исследования были краткосрочная и долгосрочная эффективность устекинумаба. На момент включения в исследование медианные значения индекса Мейо и частичного индекса Мейо составили 7,4 и 5,4 соответственно. Эндоскопическая подшкала Мейо у 2 пациентов (7%) была равна 1, у 24 пациентов (80%) – 2 и у 4 пациентов (13%) – 3. Медианный уровень сывороточного СРБ составил 1,0 мг/дл. Среди пациентов было 5 чел. без предыдущей истории биологической терапии, в то время как у 8 пациентов в анамнезе был один биологический препарат, а у 17 пациентов – 2 или более; 8 пациентов были гормонорезистентными, а 22 – гормонозависимыми.

Частота клинического ответа на устекинумаб через 8 нед. составила 73%, а частота индукции клинической ремиссии – 70%. Частота поддержания ремиссии на 44-й и 152-й неделе составила 67 и 63% соответственно. Выживаемость устекинумаба на протяжении среднего периода наблюдения в 86 нед. составила 67%. Среди пациентов с предшествующей неэффективностью биологической терапии частота клинического ответа в группе, получавшей один биологический препарат (включая наивных пациентов), составила 84,6%, что выше по сравнению с частотой 58,0% в группе, получавшей 2 биологических препарата и более ($p = 0,06$). Частота ремиссии без стероидов на 44-й и 152-й неделе составила 63% в обоих случаях. В многомерном анализе логистической регрессии только частичный индекс Мейо остался значимым предиктором ($p = 0,018$) для прекращения терапии устекинумабом.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ТЕРАПИИ УСТЕКИНУМАБОМ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Данные клинических исследований

Ключевым исследованием данного вопроса является IM-UNITI [37], которое вместе с долгосрочным продолжением до 5 лет (LTE) было направлено на оценку долгосрочной эффективности, безопасности и иммуногенности поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с БК. В участие в LTE и продолжение получаемого лечения могли быть включены пациенты, которые завершили

оценку безопасности и эффективности на 44-й неделе. Оценка эффективности проводилась каждые 12 нед. до раскрытия данных, а также во время визитов на инъекции после этого до 252-й недели. Концентрации устекинумаба в сыворотке и наличие антител к препарату оценивались до 252-й и 272-й недели соответственно.

Среди всех пациентов, рандомизированных в группу устекинумаба на начальном этапе поддерживающей терапии и завершивших лечение, 54,9% получавших препарат каждые 8 нед. и 45,2% – каждые 12 нед. достигли клинической ремиссии на 252-й неделе. В целом показатели нежелательных явлений на 100 пациенто-лет, начиная с 0-й недели поддерживающей терапии до последнего визита, были аналогичны в группах плацебо. Концентрации устекинумаба в сыворотке сохранялись на стабильном уровне на протяжении всего периода наблюдения. Антитела к препарату были обнаружены у 5,8% пациентов, получавших устекинумаб во время индукционной и поддерживающей терапии в долгосрочном периоде.

Данные реальной клинической практики

Данные рандомизированных клинических исследований подтверждаются данными исследований реальной клинической практики. В венгерском исследовании L.J. Barkai et al. была проведена оценка клинической эффективности, выживаемости терапии и безопасности устекинумаба в проспективной общенациональной многоцентровой когорте пациентов с БК на протяжении 3 лет [38]. Пациенты, получавшие лечение устекинумабом, были зарегистрированы в 9 венгерских центрах по лечению ВЗК в период с января 2019 по май 2020 г. В рамках исследования были собраны данные о характеристиках пациентов и заболевания, истории лечения, клинической активности заболевания (индекс Харви – Брэшоу (HBI)), биомаркерах и эндоскопической активности (простая эндоскопическая оценка БК (SES-CD)) на протяжении 3 лет. В исследование были включены 148 пациентов, из которых 48,9% имели осложненное течение БК и 97,2% ранее получали анти-ФНО-терапию.

Показатели ремиссии до начала индукционной терапии составили 12,2% по HBI и 5,1% по простой эндоскопической оценке БК. На конец первого года клиническая ремиссия (по HBI) была достигнута у 52,2% пациентов, второго – у 55,6%, третьего – у 50,9%. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 14,3% пациентов на конец первого года, у 27,5% – второго и у 35,3% – третьего. Выживаемость препарата составила 76,9% в течение наблюдения, при этом серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы. Таким образом, в долгосрочной перспективе устекинумаб продемонстрировал свою эффективность и безопасность для пациентов с БК, особенно у тех, кто имел тяжелое течение заболевания и высокий уровень предшествующей неэффективности анти-ФНО-терапии.

Данные реальной клинической практики также были приведены в ряде ретроспективных исследований. Так, масштабное исследование, проведенное B. Bressler et al., охватило 8724 пациента с БК и 276 пациентов со

свищевой формой БК [34]. В общей сложности 36% пациентов с БК и 21% пациентов со свищевой формой БК ранее не получали биологическую терапию. Среди тех, кто уже проходил биологическую терапию, наиболее часто назначались инфликсимаб (40,6% для БК и 65,9% для свищевой БК) и адалимумаб (37,6% для БК и 39,9% для свищевой БК). Доля пациентов, продолжавших лечение устекинумабом через год после начала терапии, составила 82,9% в когорте с БК и 84,1% – со свищевой БК. В когорте с БК доля пациентов, продолжавших терапию через 2, 3 и 4 года, составила 71,4; 64,1% и 59,7% соответственно. В когорте со свищевой формой БК эти показатели составили 70,9; 64,9% и 63,1% соответственно.

Выживаемость терапии также оценивалась в подгруппе пациентов, начавших лечение устекинумабом с индукционной дозы 260, 390 или 520 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 90 мг каждые 8 нед. без ее оптимизации в ходе лечения. В эту подгруппу вошли 4554 пациента с БК и 147 пациентов со свищевой формой БК. Через год доля пациентов, продолжавших терапию устекинумабом, составила 81,0% в когорте с БК и 83,4% в когорте со свищевой БК. Доля пациентов, продолжавших терапию, составила 65,8% через 4 года в когорте с БК и 75,6% через 2 года в когорте со свищевой БК. Стратификация на основании отсутствия предыдущей биологической терапии показала численно более высокую долю пациентов, продолжавших лечение, среди тех, кто ранее не получал биологические препараты.

В ретроспективном исследовании из Австралии сравнивалась выживаемость терапии различными биологическими препаратами при ВЗК [39]. Исследование включало 2918 пациентов с неосложненной БК. Среди пациентов с нестриктурирующей непенетрирующей БК были проанализированы 1107 пациентов, получавших адалимумаб, 915 – инфликсимаб, 161 – ведолизумаб и 250 – устекинумаб. Пациенты на терапии устекинумабом с большей вероятностью продолжали лечение по сравнению с пациентами на анти-ФНО-препаратах (относительный риск 1,79; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,32–2,38, $p < 0,01$). Статистической значимости между выживаемостью терапии другими биологическими препаратами не было ($P > 0,05$), 12-месячная выживаемость терапии устекинумабом составила 80,0%, за ним следуют ведолизумаб – 73,5%, инфликсимаб – 68,1% и адалимумаб – 64,2% ($P = 0,01$). Выживаемость терапии устекинумабом при нестриктурирующей непенетрирующей БК оставалась самой высокой в качестве терапии первой, второй и третьей линии.

В немецком исследовании A. Kubesch et al. был проведен ретроспективный анализ пациентов с БК, которые получали лечение устекинумабом в 3 больницах и 2 амбулаторных центрах [40]. Основные показатели краткосрочной и долгосрочной ремиссии и ответа на терапию оценивались с использованием клинических (HBI) и биохимических (уровень СРБ и фекальный кальпротектин) параметров активности заболевания. В исследование были включены данные 180 пациентов, из которых 106 имели последующее наблюдение длительностью не менее

8 нед. Из общего числа пациентов 96,2% ранее проходили лечение анти-ФНО-препаратами, а 34,4% – как анти-ФНО-препаратами, так и анти-интегринами. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 49,1 нед. (95% ДИ 42,03–56,25). На 48-й неделе 48 пациентов (51,6%) продемонстрировали ответ на терапию, и 25 пациентов (26,9%) находились в ремиссии. Бесстероидный ответ на терапию был достигнут у 37,6%, бесстероидная ремиссия – у 20,4% пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все приведенные в данном обзоре исследования демонстрируют высокую долю (не менее 50% через год от начала лечения) выживаемости терапии устекинумабом у пациентов как с БК, так и с ЯК, – с неосложненными формами и в рефрактерных группах. Анализ причин прекращения терапии позволяет сделать вывод, что большинство случаев отмены препарата связано с его первичной неэффективностью. Это объясняет тот факт, что после первого года лечения выживаемость терапии продолжает оставаться достаточно стабильной в течение последующего периода наблюдения, не сильно снижаясь как на второй год, так и в последующие периоды лечения [32, 33]. В отличие от анти-ФНО-препаратов, где выживаемость снижается и дальше [38], что объясняется прежде всего потерей ответа, во многом связанной с развитием иммуногенности, устекинумаб доказанно обладает низкой иммуногенностью [37] и не требует параллельного назначения иммуносупрессоров для поддержания ремиссии и профилактики потери ответа. Так, исследование Y. Komeda et al. продемонстрировало одинаковую долю пациентов с ЯК в бесстероидной ремиссии как через 44, так и через 152 нед. терапии [36]. Это подтверждает высокую выживаемость терапии у пациентов, достигших ремиссии в первый год лечения.

Интересные данные продемонстрированы на пациентах с БК в венгерском исследовании реальной клинической практики [38]. Они показали, что доля пациентов, достигших клинической ремиссии, остается достаточно стабильной в течение длительного времени у пациентов, достигших ее в первый год терапии, в то время как доля пациентов с эндоскопической ремиссией продолжает

возрастать с течением времени с учетом оптимизации терапии. Данное исследование демонстрирует не только высокий уровень выживаемости терапии устекинумабом, но и важность индивидуального подхода в выборе дозировки и режима введения для достижения оптимального эффекта от проводимой терапии без необходимости переключения на другие препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теперь, когда после многолетнего опыта использования различных биологических агентов в лечении ВЗК у нас есть ясное представление о краткосрочных и долгосрочных перспективах ответа на терапию и профиле безопасности каждого препарата, одной из ключевых задач становится улучшение данных о выживаемости терапии. В частности, важно изучить выживаемость терапии, обусловленную ответом на препарат, что является действительно значимым критерием в клинической практике. Информация об увеличении выживаемости терапии может предоставить ценные данные о достижении адекватной терапевтической цели (которая во многом определяется жесткостью используемых критериев ответа), о наличии или отсутствии побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения, а также о возможности долгосрочного контроля заболевания.

Продолжительная выживаемость для конкретной терапии связана не только с большей удовлетворенностью пациентов и врачей, но и с большей эффективностью лечения, поскольку позволяет избежать необходимости смены биологической терапии и сопутствующих затрат или минимизировать их. Анализ данных клинических исследований устекинумаба и данных из реальной клинической практики показывает, что пациенты, достигшие значимого ответа на лечение, способны поддерживать этот ответ в течение продолжительного времени. В то же время индивидуальный подход к терапии с корректировкой режима введения в зависимости от течения заболевания представляет еще одну стратегию, которая может способствовать улучшению выживаемости терапии.



Поступила / Received 21.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
- Shelygin YuA, 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. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
- Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, Reshetov IV, Maev IV, Achkasov SI et al. Ulcerative Colitis (K51), Adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMI Open*. 2023;13(3):e065186. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065186>.
- State M, Negreanu L. Defining the Failure of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Advanced Therapies: A Systematic Review. *Biomedicine*. 2023;11(2):544. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020544>.
- Nakase H, Hirano T, Wagatsuma K, Ichimiya T, Yamakawa T, Yokoyama Y et al. Artificial intelligence-assisted endoscopy changes the definition of mucosal healing in ulcerative colitis. *Dig Endosc*. 2021;33(6):903–911. <https://doi.org/10.1111/den.13825>.
- Diez-Martin E, Hernandez-Suarez L, Muñoz-Villafranca C, Martin-Souto L, Astigarraga E, Ramirez-Garcia A, Barreda-Gómez G. Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7062. <https://doi.org/10.3390/ijms25137062>.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management

- of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(53):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
8. Neurath MF. New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases. *Mucosal Immunol*. 2014;7(1):6–19. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.73>.
9. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1295–1301. <https://doi.org/10.1002/ibd.20927>.
10. Huang S, Li L, Ben-Horin S, Mao R, Lin S, Qiu Y et al. Mucosal Healing Is Associated With the Reduced Disabling Disease in Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(3):e00015. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000015>.
11. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
12. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. *Gastroenterology*. 2022;162(5):1424–1438. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.076>.
13. Dignass A, Rath S, Kleindienst T, Stallmach A. Review article: Translating STRIDE-II into clinical reality – Opportunities and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(5):492–502. <https://doi.org/10.1111/apt.17622>.
14. Schoefs E, Vermeire S, Ferrante M, Sabino J, Lambrechts T, Avedano L et al. What are the Unmet Needs and Most Relevant Treatment Outcomes According to Patients with Inflammatory Bowel Disease? A Qualitative Patient Preference Study. *J Crohns Colitis*. 2023;17(3):379–388. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac145>.
15. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179–2191.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
16. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765474. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765474>.
17. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, Al Khodor S. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6966. <https://doi.org/10.3390/ijms23136966>.
18. Hyun HK, Zhang HS, Yu J, Kang EA, Park J, Park SJ et al. Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02225-w>.
19. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
20. Bressler B, Jones J, In TSH, Lan T, Iconaru C, Marshall JK. Real-World Persistence of Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2023;40(10):4421–4439. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02611-0>.
21. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(1):25–37. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0459-y>.
22. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, Ma C, Hassan C, Repici A et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):907–921.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.032>.
23. Awan H, Fatima U, Eaw R, Knox N, Alrubaiy L. The Efficacy of Currently Licensed Biologics for Treatment of Ulcerative Colitis: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(4):e37609. <https://doi.org/10.7759/cureus.37609>.
24. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>.
25. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>.
26. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>.
27. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
28. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>.
29. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>.
30. Honap S, Meade S, Ibraheem H, Irving PM, Jones MP, Samaan MA. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):1018–1035. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06932-4>.
31. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, Jairath V. Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs*. 2020;34(6):713–721. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00451-w>.
32. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16(8):1222–1234. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac030>.
33. Afif W, Arasaradnam RP, Abreu MT, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 4 Years: Final Results of the UNIFI Long-Term Maintenance Study. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(5):910–921. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002621>.
34. Bressler B, Jones J, In TSH, Lan T, Iconaru C, Marshall JK. Real-World Persistence of Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2023;40(10):4421–4439. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02611-0>.
35. Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15(11):1846–1851. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab070>.
36. Komeda Y, Tribonias G, Kono M, Handa K, Omoto S, Takenaka M et al. Real-World Data on Short-Term and Long-Term Treatment Results of Ustekinumab in Patients with Steroid-Resistant/Dependent Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2023;8(4):161–166. <https://doi.org/10.1159/000534457>.
37. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578–590.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.025>.
38. Barkai LJ, Gonczi L, Balogh F, Angyal D, Farkas K, Farkas B et al. Efficacy, drug sustainability, and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease patients over three years. *Sci Rep*. 2024;14(1):14909. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65987-1>.
39. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):292–301. <https://doi.org/10.1111/apt.16436>.
40. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J et al. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. *J Clin Med*. 2019;8(12):2140. <https://doi.org/10.3390/jcm8122140>.

Информация об авторе:

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., руководитель отдела функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салая Адила, д. 2; доцент кафедры колопроктологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; shapina.mv@yandex.ru

Information about the author:

Marina V. Shapina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Functional and Inflammatory Bowel Diseases, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; Assistant Professor of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; shapina.mv@yandex.ru

Частота выявления диссинергической дефекации у пациентов с синдромом перекреста функциональных нарушений органов пищеварения, ассоциированных с запорами

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

А.В. Гилюк✉, <https://orcid.org/0000-0001-8136-222X>, dr.gilyuk@mail.ru

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

А.Н. Казюлин, <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>, alexander.kazyulin@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Наличие диссинергической дефекации в когорте пациентов с синдромом перекреста функциональных нарушений малоизучено.

Цель. Оценить моторную функцию и параметры чувствительности аноректальной зоны, выявить диссинергическую дефекацию и проанализировать частоту корреляции у пациентов с синдромом перекреста функциональных нарушений органов пищеварения, ассоциированных с запорами.

Материалы и методы. Проведено одномоментное обследование в четырех параллельных группах. В исследование включены 100 пациентов в возрасте от 30 до 40 лет с диагнозами: синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора (СРК-З) (группа 1), СРК-З в сочетании с функциональной диспепсией (группа 2), СРК-З в сочетании с функциональным билиарным расстройством (группа 3) и здоровые добровольцы (группа 0). Всем пациентам проводили тест на изгнание баллона и аноректальную манометрию высокого разрешения для определения наличия диссинергической дефекации.

Результаты. На основании анализа параметров по данным аноректальной манометрии в группе 0 не выявлено диссинергической дефекации, в группе 1 диссинергическая дефекация выявлена у 8 человек – 32,0% (95% ДИ 12,3–51,6), в группе 2 – у 14 человек – 56,0% (95% ДИ 35,0–76,9), в группе 3 – у 16 человек – 64,0% (95% ДИ 43,7–84,2). Отрицательная эвакуаторная проба у пациентов в группе 1 выявлена у 8 (32%) человек, у пациентов в группе 2 – у 14 (56%) человек, у пациентов в группе 3 – у 17 (68%) человек, что явилось подтверждением наличия диссинергической дефекации.

Выводы. Настоящее исследование продемонстрировало наличие диссинергической дефекации в трех группах обследуемых, чаще при сочетании синдрома раздраженной толстой кишки с преобладанием запора с функциональной диспепсией, а наиболее часто – с функциональным расстройством желчного пузыря.

Ключевые слова: диссинергическая дефекация, синдром перекреста функциональных нарушений, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора, аноректальная манометрия, эвакуаторная проба, функциональные расстройства дефекации

Для цитирования: Маев ИВ, Гилюк АВ, Андреев ДН, Казюлин АН. Частота выявления диссинергической дефекации у пациентов с синдромом перекреста функциональных нарушений органов пищеварения, ассоциированных с запорами. *Медицинский совет*. 2024;18(15):174–181. <https://doi.org/10.21518/ms2024-430>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Frequency of detection of dyssynergic defecation in patients with overlap syndrome of functional disorders of the digestive organs associated with constipation

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

Anastasia V. Gilyuk✉, <https://orcid.org/0000-0001-8136-222X>, dr.gilyuk@mail.ru

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

Alexander N. Kazyulin, <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>, alexander.kazyulin@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. The presence of dyssynergic defecation in a cohort of patients with overlap syndrome of functional disorders is poorly studied.

Aim. To assess the motor function and sensitivity parameters of the anorectal zone, to identify dyssynergic defecation and to analyze the frequency of correlation in patients with overlap syndrome of functional gastrointestinal disorders associated with constipation.

Materials and methods. A one-stage examination was conducted in four parallel groups. The study included 100 patients aged 30 to 40 years with the following diagnoses: constipation-predominance irritable bowel syndrome (IBS-C) (group 1), IBS-C combined with functional dyspepsia (group 2), IBS-C combined with functional biliary disorder (group 3) and healthy volunteers (group 0). All patients underwent a balloon expulsion test and high-resolution anorectal manometry to determine the presence of dyssynergic defecation.

Results. Based on the analysis of parameters according to anorectal manometry data, dyssynergic defecation was not detected in group 0, in group 1 dyssynergic defecation was detected in 8 people – 32.0% (95% CI 12.3–51.6), in group 2 – in 14 people – 56.0% (95% CI 35.0–76.9), in group 3 – in 16 people – 64.0% (95% CI 43.7–84.2). A negative evacuation test was detected in 8 (32%) patients in group 1, in 14 (56%) patients in group 2, and in 17 (68%) patients in group 3, which confirmed the presence of dyssynergic defecation.

Conclusions. This study demonstrated the presence of dyssynergic defecation in three groups of subjects, more often with a combination of irritable bowel syndrome with predominant constipation with functional dyspepsia, and most often with a functional disorder of the gallbladder.

Keywords: dyssynergic defecation, functional disorders overlap syndrome, constipation-predominance irritable bowel syndrome, anorectal manometry, evacuation test, functional disorders of defecation

For citation: Maev IV, Gilyuk AV, Andreev DN, Kazyulin AN. Frequency of detection of dyssynergic defecation in patients with overlap syndrome of functional disorders of the digestive organs associated with constipation. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):174–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-430>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) относятся к хроническим или рецидивирующим желудочно-кишечным синдромам, которые не объясняются анатомическими или физиологическими аномалиями [1]. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются практически у 30% взрослого населения и признаны наиболее частой причиной абдоминального болевого синдрома [2, 3].

Синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome) – синдром, при котором сочетаются два и более расстройства, объединенные общими патогенетическими механизмами. Наиболее распространенные ФГИР, которые могут сосуществовать в континууме, включают функциональную диспепсию (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональные билиарные расстройства (ФБР) [4, 5].

Сочетанность функциональных заболеваний представляет собой серьезную медико-социальную проблему. При наличии у одного пациента симптомов, характерных для нескольких функциональных расстройств, в частности патологии билиарного тракта, функциональной диспепсии и СРК, возникают трудности как в диагностике, так и в тактике лечения. Чем большее количество ФГИР различных областей ЖКТ сочетается у больного, тем более выражены его симптомы и тем сильнее снижается качество жизни [6].

Синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора (СРК-З) диагностируют на основании характерных симптомов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [1]. Однако значительная часть пациентов с запорами, около 30–50%, по данным разных исследований, страдает синдромом затрудненной дефекации (outlet obstruction) или обструктивной дефекацией (ОД) [7, 8]. В 25–50% случаев причинами СОД являются функциональные расстройства дефекации, которые, согласно Римским

критериям IV пересмотра, включают в себя диссинергическую дефекацию (F3a) и недостаточную пропульсию при дефекации (F3b) [9, 10]. Для диагностики ДД применяют аноректальную манометрию (АРМ). Поскольку Римские критерии при СРК-З не указывают, что результаты аноректальных тестов должны быть нормальными, вполне вероятно, что многие пациенты с СРК-З на самом деле имеют не-верифицированные расстройства дефекации.

Наличие диссинергической дефекации в когорте пациентов с синдромом перекреста функциональных нарушений малоизучено в связи с низкой доступностью методики, недостаточной информированностью врачей о заболевании и методах обследования [11]. Целью данного исследования являлась оценка моторной функции и параметров чувствительности аноректальной зоны, выявление диссинергической дефекации и анализ частоты корреляции у пациентов с синдромом перекреста функциональных нарушений органов пищеварения, ассоциированных с запорами, что обеспечит повышение качества диагностики и оптимизацию процесса лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

На базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД Медицина”» проведено одномоментное обследование в четырех параллельных группах (когортах). Набор пациентов осуществлялся с октября 2020 г. по август 2023 г. В исследование включены 100 пациентов в возрасте от 30 до 40 лет с верифицированными диагнозами: синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора (группа 1 – 25 человек), синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональной диспепсией (синдром эпигастральной боли) (группа 2 – 25 человек), синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональным билиарным расстройством

(группа 3 – 25 человек) и здоровые добровольцы (группа 0 – 25 человек). Все пациенты групп с синдромом раздраженного кишечника и сочетанными функциональными нарушениями удовлетворяли Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) (табл. 1) [1, 10]. Дополнительными критериями для определения варианта функциональной диспепсии являлась боль в эпигастрии и/или ощущение жжения в эпигастрии [12]. Дополнительные критерии для определения типа билиарного расстройства (функциональное расстройство желчного пузыря) и варианта функциональной диспепсии (синдром эпигастральной боли) определялись согласно классификации в соответствии с Римскими диагностическими критериями IV пересмотра (табл. 1) [1, 10].

Пациенты соответствовали всем нижеперечисленным критериям включения в исследование:

- возраст от 30 до 40 лет с подтвержденным диагнозом «функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с запором»;
- наличие клинической картины функциональных заболеваний, соответствующих Римским критериям IV пересмотра;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев невключения/исключения:

- пациенты женского пола, находящиеся в состоянии беременности, планирования беременности или лактации;
- любые органические заболевания кишечника, желудка и желчного пузыря;
- сопутствующие тяжелые соматические и психические патологии;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Всем пациентам проводили функциональные методы обследования: тест на изгнание баллона, аноректальную манометрию высокого разрешения SOLAR GI HRAM (MMS-Laborie, Нидерланды) с применением

твердотельного катетера Unisensor (Швейцария). Исследование проводилось и анализировалось в соответствии со стандартизированным протоколом тестирования и Лондонской классификацией нарушений аноректальной функции [13] и протоколом функционального обследования аноректальной зоны и классификации нарушений, согласно международному консенсусу и Российским рекомендациям [14].

Всем больным, за исключением контрольной группы здоровых добровольцев, проводили пальцевое ректальное исследование, колоноvideоскопию, эзофагогастро-дуоденоскопию и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, целью которых являлось исключение органических заболеваний.

Всем пациентам назначали эвакуаторную пробу – тест на выталкивание баллончика с 50 мл теплой воды в положении «сидя» в туалете, время эвакуации в норме составляет до 1 минуты. На основании этого диагностического теста определяется время, затраченное пациентом на его выполнение для оценки силы ректального толчка и дополнительной диагностики наличия диссинергической дефекации. Результаты эвакуационной пробы носят качественный характер (удалась или нет). Подтверждением нарушения эвакуации служила отрицательная эвакуаторная проба [15, 16].

Во время проведения аноректальной манометрии анализировались следующие параметры:

- среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст.;
- среднее давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст.;
- время утомляемости при волевом сокращении, сек.;
- внутриректальное давление, мм рт. ст.;
- процент релаксации при натуживании;
- порог РАИР, мл.

Для измерения давления покоя пациента просили расслабиться и находиться в таком состоянии в течение 20–30 сек (не разговаривать, не двигаться и не сжимать мышцы). В течение этого времени на графике фиксировался уровень давления мышечного сокращения ВАС.

● **Таблица 1.** Основные Римские диагностические критерии функциональных гастроинтестинальных расстройств IV пересмотра

● **Table 1.** Rome IV Diagnostic Criteria for functional gastrointestinal disorders

Синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора	Функциональное расстройство желчного пузыря	Функциональная диспепсия (синдром эпигастральной боли)
<p>Рецидивирующая абдоминальная боль в среднем как минимум 1 день, ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • связанная с дефекацией, ассоциированная с изменением частоты стула; • ассоциированная с изменением формы (внешнего вида) стула (стул 6 или 7 типа по Бристольской шкале форм кала при 25% и более дефекаций и при менее 25% дефекаций –тип стула 1 или 2) <p>* симптомы должны наблюдаться последние 3 месяца и начинаться не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза</p>	<ul style="list-style-type: none"> • билиарная боль (постоянная нарастающая или рецидивирующая интенсивная боль, продолжительностью до 30 мин и более, не достоверно (менее 20%) связанная с моторикой кишечника, несущественно (менее 20%) уменьшается при подавлении секреции соляной кислоты, после еды или изменения положения тела, может быть связана с тошнотой и/или рвотой, иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область); • сохраненный ЖП, отсутствие камней в ЖП или других структурных нарушений; • нормальные показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы <p>* продолжительность основных симптомов не менее 3 месяцев на протяжении последнего года</p>	<p>включает как минимум 1 из следующих симптомов, по крайней мере 1 день в неделю:</p> <ul style="list-style-type: none"> • боль или жжение, локализованные в эпигастрии, как минимум умеренной интенсивности; • боль периодическая; • отсутствие генерализованной или локализующейся в других отделах живота или грудной клетки боли; • нет улучшения после дефекации или отхождения газов; • нет соответствия критериям расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди <p>* симптомы должны наблюдаться последние 3 месяца и начинаться не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза</p>

Среднее давление при волевом сокращении измеряли после сжатия мышцы заднего прохода (имитация сдерживания дефекации) в течение 5 сек.

Для измерения выносливости сжатия пациента изменяли параметр «время утомляемости при волевом сокращении»: просили сжать мышцы заднего прохода в течение 20–30 сек и фиксировали время утомляемости при волевом сокращении.

Для измерения внутриректального давления проводят пробу с натуживанием. Во время пробы производится измерение давления в анальном канале и прямой кишке во время имитации дефекации в ходе трех попыток натуживания, каждая из которых длится 15 сек, с интервалами в 30 сек.

Процент релаксации (PR) рассчитывается по формуле:

$$PR = 100\% \times (Prest - Ppush) / Prest,$$

где Prest – среднее давление в покое, Ppush – среднее давление при натуживании.

Ректоанальный ингибиторный рефлекс позволяет оценить чувствительность прямой кишки к растяжению с использованием ректального баллона. Для определения РАИР рефлекторного снижения максимального анального давления в ответ на быстрое растяжение прямой кишки в баллон нагнетали 10 мл воздуха, затем последовательно наполняли его воздухом на 20, 30, 40 мл и более до тех пор, пока не удавалось зафиксировать расслабление сфинктера, что свидетельствовало о положительном ректоанальном ингибиторном рефлекс (расслабление ВАС в ответ на растяжение ампулы прямой кишки) [14].

Критериями определения диссинергической дефекации являлись результаты эвакуаторной пробы и данные аноректальной манометрии высокого разрешения. Оценивались показатели давления в прямой кишке и в анальном канале. Для диссинергической дефекации характерен парадоксальный рост давления в области наружного анального сфинктера, или его недостаточная релаксация (менее чем на 20%), или отсутствие увеличения внутриректального давления при натуживании, а также увеличение времени утомляемости при волевом сокращении при тесте на выносливость (в норме составляет для женщин 9–19 сек, для мужчин 13–20 сек). Тип диссинергической дефекации определяется по атласу манометрии высокого разрешения [17].

При проведении аноректальной манометрии у пациентов с ФРД могут регистрироваться четыре типа паттерна изменения давления в анальном канале и прямой кишке во время попыток натуживания:

■ I тип паттерна характеризуется тем, что в условиях адекватной пропульсии (повышения интаректального давления до 45 мм рт. ст. и более) возникает синхронное увеличение давления в анальном канале. Данный тип также обозначается в литературе как спазм пуборектальной петли, или анизм.

■ II тип паттерна связан с отсутствием достаточного повышения интаректального давления при попытках дефекации в сочетании с парадоксальным повышением давления в анальном канале. II тип паттерна обозначается как неадекватная пропульсия (F3b).

■ III тип паттерна – при адекватном повышении интаректального давления (<45 мм рт. ст.) давление в анальном канале не снижается или снижается недостаточно (менее чем на 20% от величины давления в покое). Таким образом, мышцы тазового дна представляют собой как бы «ригидную» структуру, неспособную полноценно осуществлять функцию эвакуации.

■ IV тип – неадекватное увеличение давления в прямой кишке (<45 мм рт. ст.), сопровождающееся недостаточным спектром снижения давления в анальном канале (менее чем на 20% от исходного давления).

■ I и III типы паттернов определяются как диссинергическая дефекация (F3a), II и IV – как неадекватная пропульсия (F3b) [18–22].

Подтверждением диссинергической дефекации служит отрицательная эвакуаторная проба (тест на выталкивание баллончика с 50 мл теплой воды в положении «сидя» в туалете) с временем эвакуации баллона более 60 сек [23].

Этика

Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (выписка из протокола №06 заседания от 25 октября 2021 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

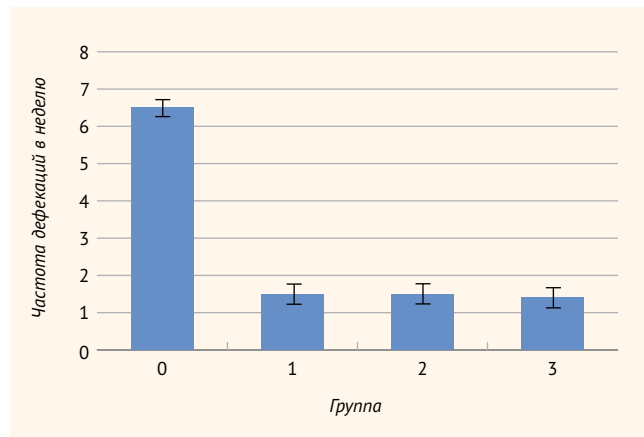
РЕЗУЛЬТАТЫ

Было обследовано 100 человек, средний возраст обследованных составил 36 лет (95% ДИ $36,4 \pm 5,1$), 22 мужчины и 78 женщин, в гендерном составе преобладали женщины (78%). Число пациентов с никотиновой зависимостью в трех группах составило 23 человека (23%). У одного человека (1%) выявлен сахарный диабет второго типа. Частота дефекации в неделю в группе 0 (контроль) составила 6,38 (95% ДИ 5,97–6,80), в группе 1 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора) – 1,58 (95% ДИ 1,37–1,59), в группе 2 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональной диспепсией) – 1,56 (95% ДИ 1,35–1,77), в группе 3 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональным билиарным расстройством) – 1,44 (95% ДИ 1,23–1,64) (рис. 1).

Анализировались такие показатели по данным аноректальной манометрии, как среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст.; среднее давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст.; время утомляемости при волевом сокращении, сек; внутриректальное давление, мм рт. ст.; процент релаксации при

натуживании, %; порог РАИР, мл. Результаты приведены в табл. 2. Признаками диссинергической дефекации являлись синхронное увеличение давления в анальном канале в условиях адекватной пропульсии (повышения интра ректального давления до 45 мм рт. ст. и более), что соответствует I типу паттерна диссинергической дефекации, и недостаточное снижение давления в анальном канале (менее чем на 20% от величины давления в покое) при адекватном повышении интра ректального давления (<45 мм рт. ст.). Таким образом, при нарушении функции тазового дна (диссинергической дефекации) отмечался рост давления в области наружного анального сфинктера, а также увеличение времени утомляемости при волевом сокращении. На основании данных параметров в группе 0 (контроль) не выявлено диссинергической дефекации (n = 0/0), в группе 1 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора) диссинергическая дефекация выявлена у 8 человек – 32,0% (95% ДИ 12,3–51,6), в группе 2 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональной диспепсией) – у 14 человек – 56,0% (95% ДИ 35,0–76,9), в группе 3 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональным билиарным расстройством) – у 16 человек – 64,0% (95% ДИ 43,7–84,2). Результаты приведены на рис. 2.

- **Рисунок 1.** Частота дефекаций в неделю в четырех группах
● **Figure 1.** Frequency of defecation per week in four groups



- **Таблица 2.** Характеристика основных показателей по результатам аноректальной манометрии в группах сравнения
● **Table 2.** Characteristics of the main indicators based on the results of anorectal manometry in the comparison groups

Показатель манометрии	Группа 0 (контроль)	Группа 1 (СРК с преобладанием запора)	Группа 2 (СРК + ФД)	Группа 3 (СРК + ФБР)
Среднее давление в анальном канале в покое, мм рт. ст. (95% ДИ)	60,0 (56,0–76,4)	62,0 (45,0–76,8)	81,0 (62,1–87,7)	97,0 (80,2–98,8)
Среднее давление в анальном канале при волевом сокращении, мм рт. ст. (95% ДИ)	210,0 (166,5–228,5)	120,0 (110,2–155,1)	135,0 (110,1–202,6)	150,0 (110,7–219,2)
Время утомляемости при волевом сокращении, сек (95% ДИ)	13,0 (12,0–16,0)	9,0 (7,1–14,7)	9,0 (8,0–10,0)	10,0 (8,0–11,0)
Внутриректальное давление, мм рт. ст. (95% ДИ)	82,0 (47,4–97,7)	68,0 (39,1–91,5)	40,0 (36,1–81,6)	36,0 (31,4–38,8)
Процент релаксации при натуживании (95% ДИ)	51,9 (46,7–63,6)	54,5 (49,0–63,9)	60,0 (52,1–64,0)	60,6 (52,3–74,0)
Порог РАИР, мл (95% ДИ)	15,0 (15,0–17,0)	21,0 (19,1–26,4)	26,0 (23,0–29,8)	25,0 (22,1–27,8)

Отрицательная эвакуаторная проба у пациентов в первой группе (СРК с запором) выявлена у 8 (32%) человек, у пациентов во второй группе (СРК + ФД) – у 14 (56%) человек, у пациентов в третьей группе (СРК + ФБР) – у 17 (68%) человек, что подтверждает наличие диссинергической дефекации (рис. 2).

У всех пациентов регистрировался положительный РАИР при объеме менее 30 мл, что свидетельствует об отсутствии нарушения чувствительности прямой кишки, что позволяет исключить диссинергическую дефекацию органического генеза, в том числе на фоне аганглиоза, дисфункцию внутреннего анального сфинктера [24].

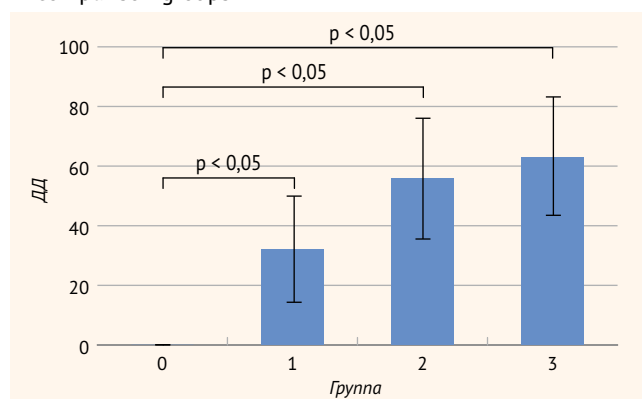
Базальное давление наружного анального сфинктера у пациентов с СРК-3 независимо от наличия диссинергической дефекации оказалось выше, чем у контрольной группы здоровых добровольцев. У больных в группе 1 (СРК-3), группе 2 (СРК + ФД) и группе 3 (СРК + ФБР) в сочетании с диссинергической дефекацией функция НАС достоверно отличалась от таковой у здоровых добровольцев (рис. 3). Во время натуживания зарегистрировано повышение давления в области наружного анального сфинктера до 118 мм рт. ст. Давление в прямой кишке при натуживании у больных в трех группах, включающих СРК-3 в сочетании с ДД, было значительно выше, чем у пациентов с СРК-3 без диссинергии. У больных трех групп СРК-3 при сочетании с ДД зарегистрировано достоверное увеличение времени эвакуации баллона из прямой кишки с максимальной продолжительностью до 309 сек в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. Во всех трех группах наблюдалось снижение времени утомляемости, минимальные значения наблюдались в группах с выявленной диссинергической дефекацией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов во всех группах, включающих синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора, по данным аноректальной манометрии выявлялась диссинергическая дефекация. Наиболее часто – в группе 3 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании

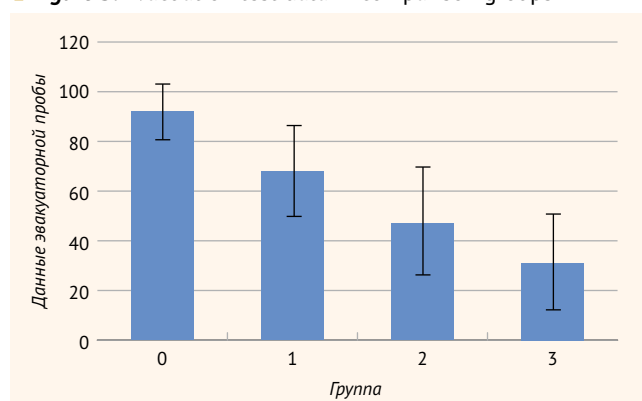
● **Рисунок 2.** Результаты выявления диссинергической дефекации в группах сравнения

● **Figure 2.** Results of identifying dyssynergic defecation in comparison groups



● **Рисунок 3.** Данные эвакуаторной пробы в группах сравнения

● **Figure 3.** Evacuation test data in comparison groups



с функциональным билиарным расстройством), как видно из результатов обследований. Подтверждением диссинергической дефекации служила отрицательная эвакуаторная проба, выявлявшаяся в трех группах у пациентов с синдромом раздраженной кишки с запором, наиболее часто у пациентов в третьей группе (СРК + ФБР).

При измерении параметров аноректальной манометрии, данных эвакуаторной пробы в группе 0 (контроль) не выявлено диссинергической дефекации ($n = 0/0$), в группе 1 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора) диссинергическая дефекация выявлена у 8 человек – 32,0% (95% ДИ 12,3–51,6), в группе 2 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональной диспепсией) – у 14 человек – 56,0% (95% ДИ 35,0–76,9), в группе 3 (синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора в сочетании с функциональным билиарным расстройством) – у 16 человек – 64,0% (95% ДИ 43,7–84,2).

Полученные данные сопоставимы с результатами исследований о выявлении диссинергической дефекации у пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запора. По данным литературы, как минимум у трети пациентов с хроническим запором при специальном обследовании обнаруживаются функциональные расстройства дефекации [25–27]. В исследовании G. Prott et al. было показано, что более половины

больных СРК с преобладанием запора имеют диссинергию тазового дна [28]. Так, в исследовании по данным оценки параметров аноректальной манометрии у пациентов с синдромом раздраженной кишки ($n = 66$) диссинергическая дефекация выявлялась в 41% случаев, в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев ($n = 22$), в которой ДД была подтверждена у 5% обследуемых ($p < 0,01$) [29]. В другом исследовании на основании оценки манометрических данных и результатов эвакуаторной пробы диссинергическая дефекация была выявлена в 42% случаев из группы 132 пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запора ($p < 0,001$), отрицательная эвакуаторная проба наблюдалась у 43,4% пациентов с СРК-3, что являлось подтверждением наличия ДД [30]. В исследовании V.P. Suttar et al. установлено, что у больных СРК-3, в отличие от пациентов с функциональным запором, достоверно чаще наблюдается неспособность эвакуировать баллон из прямой кишки, что является дополнительным признаком диссинергической дефекации [31]. По результатам крупной работы О.В. Крапивной, в когорте пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора ($n = 87$) в 50,8% случаев была выявлена сочетанная функциональная патология аноректальной области – диссинергическая дефекация. Ввиду вероятности обнаружения диссинергической дефекации у пациентов с СРК-3, рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) по запорам включают применение аноректальной манометрии и эвакуаторной пробы в когорте пациентов, которые не реагируют на базисную терапию, для исключения диссинергической дефекации [32]. Данных о частоте выявления и распространенности диссинергической дефекации у пациентов с СРК-3 в сочетании с функциональной диспепсией и функциональными билиарными расстройствами в литературе не встречается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных аноректальной манометрии и эвакуаторной пробы диссинергическая дефекация наблюдалась во всех трех группах обследуемых, реже с монозаболеванием, чаще при сочетании синдрома раздраженной толстой кишки с преобладанием запора с функциональной диспепсией, наиболее часто – с функциональным расстройством желчного пузыря.

При выявлении диссинергической дефекации необходимы дополнительные методы лечения – терапия биологической обратной связи (биофидбэк-терапия) с последующим контролем. Выявление диссинергической дефекации у пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки с преобладанием запора и другими функциональными расстройствами поможет клиницистам повысить осведомленность о данной патологии и усовершенствовать знания о диагностике и лечении диссинергической дефекации.



Поступила / Received 21.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2024
Принята в печать / Accepted 13.09.2024

Список литературы / References

- 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>.
- Маев ИВ, Бордин ДС, Еремина ЕЮ, Ильчишина ТА, Кайбышева ВО, Осипенко МФ и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):68–73. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1064>.
Maev IV, Bordin DS, Eremina EU, Ilchishina TA, Kaibysheva VO, Osipenko MF et al. Irritable bowel syndrome. Modern aspects of epidemiology, pathogenesis and treatment (a review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):68–73. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1064>.
- Самсонов АА, Семенова АВ, Андреев ДН, Гончаренко АЮ, Лобанова ЕГ, Кузнецова ЕИ. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: состояние вопроса на сегодняшний день. *Фарматека*. 2018;(2):13–17. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.13-17>.
Samsonov AA, Semenova AV, Andreev DN, Goncharenko AYU, Lobanova EG, Kuznetsova EI. Crossover syndrome between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Current state of the issue. *Farmateka*. 2018;(2):13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.2.13-17>.
- Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222–232. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0222>.
- Alihosseini S, Khodaei F, Jaberinezhad F, Azari M, Ezzati Khatam M, Akhlaghi H et al. Evaluation of gallbladder contractility and Doppler findings in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2024;59(3):344–351. <https://doi.org/10.1080/00365521.2023.2287989>.
- Sperber AD, Freud T, Aziz I, Palsson OS, Drossman DA, Dumitrascu DL et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e945–e956. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.042>.
- Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1360–1368. <https://doi.org/10.1056/NEJMr020995>.
- Rosen A. Obstructed Defecation Syndrome: Diagnosis and Therapeutic Options, with Special Focus on the STARR Procedure. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(2):104–106. Available at: <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/38/19459.pdf>.
- Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1430–1442. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009>.
- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА, Черемушкин СВ, Гончаренко АЮ, Гилюк АВ. Диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с запорами и выбор тактики лечения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(3):7–16. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-7-16>.
Maev IV, Kazyulin AN, Kucheryavy YuA, Cheryomushkin SV, Goncharenko AYU, Gilyuk AV. Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders and Choice of Treatment Regimen in Constipation Patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(3):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-7-16>.
- Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4).
- Carrington EV, Heinrich H, Knowles CH, Fox M, Rao S, Altomare DF et al. The international anorectal physiology working group (IAPWG) recommendations: Standardized testing protocol and the London classification for disorders of anorectal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(1):e13679. <https://doi.org/10.1111/nmo.13679>.
- Фоменко ОЮ, Морозов СВ, Scott SM, Knowles CH, Морозов ДА, Шельгин ЮА и др. Протокол функционального обследования аноректальной зоны и классификация нарушений: международный консенсус и Российские рекомендации. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):105–119. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200472>.
Fomenko OYu, Morozov SV, Scott SM, Knowles CH, Morozov DA, Shelygin YuA et al. Recommendations for the Protocol of functional examination of the anorectal zone and disorders classification: the International Anorectal Physiology Working Group consensus and Russian real-world practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):105–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200472>.
- Sharma A, Herekar A, Yan Y, Karunarathne T, Rao SS. Dyssynergic Defecation and Other Evacuation Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(1):55–69. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.10.004>.
- Sadeghi A, Akbarpour E, Majidrad F, Bor S, Forootan M, Hadian MR, Adibi P. Dyssynergic Defecation: A Comprehensive Review on Diagnosis and Management. *Turk J Gastroenterol*. 2023;34(3):182–195. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22148>.
- Conklin J, Pimentel M, Soffer E (eds.). *Color Atlas of High Resolution Manometry*. Springer; 2009. 102 p. Available at: <http://www.giuseppedelbuono.com/images/doc-hrm/1%20Color%20Atlas%20of%20High%20Resolution%20Manometry.pdf>.
- Carrington EV, Brokjer A, Craven H, Zarate N, Horrocks EJ, Palit S et al. Traditional measures of normal anal sphincter function using high resolution anorectal manometry (HRAM) in 115 healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):625–635. <https://doi.org/10.1111/nmo.12307>.
- Rao SS, Azpiroz F, Diamant N, Enck P, Tougas G, Wald A. Minimum standards of anorectal manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2002;14(5):553–559. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2982.2002.00352.x>.
- Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beatty J, Conklin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):773–783. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00950.x>.
- Noelting J, Ratnapli SK, Bharucha AE, Harvey DM, Ravi K, Zinsmeister AR. Normal values for high-resolution anorectal manometry in healthy women: effects of age and significance of rectoanal gradient. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1530–1536. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.221>.
- Ratnapli SK, Bharucha AE, Noelting J, Harvey DM, Zinsmeister AR. Phenotypic identification and classification of functional defecatory disorders using high-resolution anorectal manometry. *Gastroenterology*. 2012;144(2):314–322.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.049>.
- Sharma A, Herekar A, Yan Y, Karunarathne T, Rao SS. Dyssynergic Defecation and Other Evacuation Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(1):55–69. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.10.004>.
- Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE. Anorectal functional testing: review of collective experience. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):232–240. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)04012-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)04012-6).
- Фоменко ОЮ, Титов АЮ, Бирюков ОМ, Мудров АА, Белоусова СВ, Егорова ДВ. Диагностика и консервативное лечение функциональных расстройств дефекации. *Колопроктология*. 2016;(3):48–54. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-3-48-54>.
Fomenko OU, Titov AU, Birukov OM, Mudrov AA, Belousova SV, Egorova DV. Diagnosis and conservative treatment of functional disorders of defecation. *Koloproktologia*. 2016;(3):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-3-48-54>.
- Rao SS, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehead WE. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):594–609. <https://doi.org/10.1111/nmo.12520>.
- Shim LSE, Jones M, Prott GM, Morris LI, Kellow JE, Malcolm A. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1245–1251. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04653.x>.
- Prott G, Shim L, Hansen R, Kellow J, Malcolm A. Relationships between pelvic floor symptoms and function in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(7):764–769. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01503.x>.
- Mulak A, Paradowski L. Anorectal function and dyssynergic defecation in different subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(8):1011–1016. <https://doi.org/10.1007/s00384-010-0950-5>.
- Goyal O, Bansal M, Sood A. Clinical and anorectal manometry profile of patients with functional constipation and constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(3):211–219. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00953-8>.
- Suttor VP, Prott GM, Hansen RD, Kellow JE, Malcolm A. Evidence for pelvic floor dyssynergia in patients with irritable bowel syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(2):156–160. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c188e8>.
- American Gastroenterological Association; Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):211–217. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.В. Маев, А.Н. Казюлин**
 Концепция и дизайн исследования – **Д.Н. Андреев, А.В. Гилюк**
 Написание текста – **А.В. Гилюк**
 Сбор и обработка материала – **А.В. Гилюк**
 Обзор литературы – **А.В. Гилюк**
 Анализ материала – **А.В. Гилюк, Д.Н. Андреев**
 Статистическая обработка – **Д.Н. Андреев**
 Редактирование – **Д.Н. Андреев, А.Н. Казюлин**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.В. Маев, А.Н. Казюлин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Igor V. Maev, Alexander N. Kazyulin**
 Study concept and design – **Dmitry N. Andreev, Anastasia V. Gilyuk**
 Text development – **Anastasia V. Gilyuk**
 Collection and processing of material – **Anastasia V. Gilyuk**
 Literature review – **Anastasia V. Gilyuk**
 Material analysis – **Anastasia V. Gilyuk, Dmitry N. Andreev**
 Statistical processing – **Dmitry N. Andreev**
 Editing – **Dmitry N. Andreev, Alexander N. Kazyulin**
 Approval of the final version of the article – **Igor V. Maev, Alexander N. Kazyulin**

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; igormaev@rambler.ru
Гилюк Анастасия Владимировна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dr.gilyuk@mail.ru
Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru
Казюлин Александр Нисонович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; alexander.kazyulin@yandex.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; igormaev@rambler.ru
Anastasia V. Gilyuk, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dr.gilyuk@mail.ru
Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru
Alexander N. Kazyulin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; alexander.kazyulin@yandex.ru

Лечение легких и среднетяжелых форм язвенного колита: возможности месалазина

Е.Ю. Ломакина✉, <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, kate-den@bk.ru,
М.В. Тебердиева, <https://orcid.org/0000-0001-9083-2617>, mteberdieva96@mail.ru
Ю.М. Бузунова, <https://orcid.org/0009-0005-4316-8086>, krasnovaulia@mail.ru
Е.А. Белоусова, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

В статье уточняется ниша и принципы выбора препаратов месалазина, а также подбор дозы препарата при лечении легкого и среднетяжелого распространенного (левостороннего и тотального) язвенного колита (ЯК). Тактика лечения более тяжелых форм ЯК и лечение дистальных форм (проктита) здесь не рассматриваются. Изложены современные представления по использованию препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при легком и среднетяжелом активном ЯК для индукции и поддержания ремиссии. Приводятся принципы использования препарата, сравниваются отечественные и международные клинические рекомендации по дозам месалазина. Сделан акцент на важности высокодозной терапии месалазином (≥ 4 г/день), что позволяет достичь целей, поставленных стратегией Treat-to-Target (T2T) с достижением клинической и эндоскопической ремиссии. Приводятся данные метаанализов и сравнительных исследований, демонстрирующих одинаковую эффективность разных форм месалазина в лечении ЯК. Обращено внимание на выбор оптимального препарата, энтеросолюбидное покрытие которого состоит из двух типов эудрагита (L + S-эудрагит), в отличие от месалазинов с одностипным покрытием (только L или только S). Двойное эудрагитное (L + S) pH-зависимое покрытие таблеток месалазина растворяется в терминальном отделе подвздошной кишки, в слепой и частично в правой половине ободочной кишки при значениях pH = 6–7,5, тогда как препараты с покрытием только L или только S действуют в более узком интервале pH. Клиническая эффективность месалазина напрямую зависит от его внутрипросветной концентрации, определяющейся количеством высвободившегося препарата в соответствии с уровнем pH в просвете кишки. Двойное эудрагитное покрытие позволяет перекрыть весь спектр pH в подвздошной и толстой кишке. В работе приведены данные из отечественной клинической практики, подтверждающие положения Кокрейновского метаанализа о сопоставимой эффективности разных месалазинов в отношении поставленных целей: достижения ремиссии и снижения уровня фекального кальпротектина. Кроме того, демонстрируется высокая частота достижения клинической ремиссии (более 80% через 48 нед. лечения) при применении месалазина с двойным покрытием (L + S).

Ключевые слова: 5-аминосалициловая кислота, аминосалицилаты, воспалительные заболевания кишечника, энтеросолюбидное покрытие, эудрагит L, эудрагит S, pH-зависимое высвобождение, стратегия T2T

Для цитирования: Ломакина ЕЮ, Тебердиева МВ, Бузунова ЮМ, Белоусова ЕА. Лечение легких и среднетяжелых форм язвенного колита: возможности месалазина. *Медицинский совет*. 2024;18(15):182–189. <https://doi.org/10.21518/ms2024-446>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis: the possibilities of mesalazine

Ekaterina Yu. Lomakina✉, <https://orcid.org/0000-0002-7703-8328>, kate-den@bk.ru,
Maryana V. Teberdieva, <https://orcid.org/0000-0001-9083-2617>, mteberdieva96@mail.ru
Yulia M. Buzunova, <https://orcid.org/0009-0005-4316-8086>, krasnovaulia@mail.ru
Elena A. Belousova, <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>, eabelous@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

The article indicates the specific niche and principles for choosing mesalazine formulations, and the selection of a dose for the treatment of mild to moderate extensive (left-sided and total) ulcerative colitis (UC). It doesn't consider any approaches to the treatment of more severe UC or distal UC (proctitis). The current concepts on the use of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) formulations to induce and maintain remission in mild to moderate active UC are discussed. The principles for drug administration and a comparative analysis of domestic and international mesalazine dosing recommendations are provided. The guidelines place special emphasis on the importance of high-dose mesalazine therapy (≥ 4 g/day), which allows to achieve the targets set by the Treat-to-target (T2T) strategy and to reach the clinical and endoscopic remission. The evidence from meta-analyses and comparative studies demonstrating the same efficacy of different forms of mesalazine in the treatment of UC are presented. Attention is drawn to the choice of the optimal drug with enteric coating that consists of two types of Eudragit (Eudragit L and

Eudragit S) in contrast to mesalazine formulations with one and the same type of coating (only L or only S). The double Eudragit (L + S) pH-dependent coating of mesalazine tablets dissolves in the terminal ileum, cecum and partially in the right half of the colon at pH 6–7.5, while formulations coated with only L or S dissolve at a narrower pH range. The clinical efficacy of mesalazine directly depends on its intraluminal concentration that is determined by the amount of the released drug according to the pH level in the intestinal lumen. The double Eudragit coating allows to cover the entire pH range in the ileum and colon. The paper presents evidence from the domestic clinical practice that confirms the Cochrane meta-analysis statements on the comparable efficacy of different mesalazine formulations concerning the targets to reach remission and reduce the level of fecal calprotectin. In addition, a high incidence of clinical remissions (more than 80% at 48 weeks of treatment) on double coated (L + S) mesalazine is demonstrated.

Keywords: 5-aminosalicylic acid, aminosalicylates, inflammatory bowel disease, enteric coating, Eudragit L, Eudragit S, pH-dependent release, Treat-to-Target strategy

For citation: Lomakina EYu, Teberdieva MV, Buzunova YuM, Belousova EA. Treatment of mild and moderate forms of ulcerative colitis: the possibilities of mesalazine. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):182–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-446>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание с поражением толстой кишки, при котором иммунное воспаление локализуется преимущественно в слизистой оболочке. Особенности ЯК являются диффузный характер воспаления, в отличие от болезни Крона, и обязательное вовлечение в воспалительный процесс прямой кишки [1]. Несмотря на достаточно широкий спектр лекарственной терапии, лечение ЯК остается сложной проблемой. Даже при его легких формах далеко не всегда удается достичь поставленных целей.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Цели лечения в настоящее время определяются стратегией Treat-to-Target (T2T) на основании инициативы по выбору терапевтических целей для воспалительных заболеваний кишечника (STRIDE), предложенной Международной организацией по изучению ВЗК (IOIBD) [2]. Согласно этой стратегии, целью терапии ЯК является достижение и поддержание долгосрочной бесстероидной ремиссии, определяемой по клиническим и эндоскопическим критериям. Дополнительным перспективным критерием может быть улучшение гистологической картины, оцениваемой прежде всего по исчезновению нейтрофильных лейкоцитов в биоптате слизистой оболочки толстой кишки. Наличие и количество нейтрофилов в биоптате отражает активность воспаления, а лабораторным эквивалентом этой активности может служить уровень фекального кальпротектина (ФК), поскольку именно нейтрофилы синтезируют этот белок. Поэтому нормализация уровня ФК также относится к обязательным, причем достаточно быстрым (краткосрочным и среднесрочным) целям лечения ЯК. Именно в таком ключе цели лечения ЯК отражены в новых российских клинических рекомендациях по ЯК [1].

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ТЕРАПИИ

С нашей точки зрения, для достижения поставленных целей и успешного лечения ЯК необходимо соблюдать как минимум два основных принципа.

Принцип первый: адекватная оценка заболевания

Основные клинические характеристики ЯК включают протяженность поражения в толстой кишке в соответствии с Монреальской классификацией: проктит, левосторонний колит, тотальный колит [3] и тяжесть течения атаки, которая в большинстве случаев определяется по критериям Truelove – Witts [4]: легкий, среднетяжелый, тяжелый ЯК (табл. 1). Необходимо также учитывать активность воспаления по эндоскопической картине. Следует отметить, что проктосигмоидит включен в понятие левостороннего ЯК, а тотальный колит включает и субтотальное поражение ободочной кишки проксимальнее левого изгиба [1].

Тяжелая атака определяется количеством критериев дополнительно к частоте стула 6 и более раз (тахикардия и/или лихорадка, и/или уровень СРБ/СОЭ). Количество дополнительных критериев коррелирует с частотой колэктомии в период текущей атаки [4]. В российских клинических рекомендациях указанные критерии дополнены уровнем альбумина сыворотки, который при легкой атаке остается в пределах нормы, при ЯК средней тяжести отмечается небольшое снижение, а при тяжелой атаке критическим для принятия решений о дальнейшей тактике является уровень альбумина 27 г/л [1]. Для адекватной оценки состояния слизистой оболочки чаще всего используется эндоскопическая шкала, предложенная Schroeder, оценивающая каждый эндоскопический

● **Таблица 1.** Тяжесть атаки язвенного колита согласно критериям Truelove – Witts

● **Table 1.** Severity of ulcerative colitis flare-up based on the Truelove and Witts' severity index

Показатель	Легкая атака	Среднетяжелая атака	Тяжелая атака
Частота стула с кровью в сутки	<4	≥4, если:	≥6 и:
ЧСС в 1 минуту	<90 уд/мин	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура	<37,5 °C	≤37,8 °C	>37,8 °C или
Гемоглобин	>115 г/л	≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ или СРБ	≤20 мм/ч Норма	≤30 мм/ч ≤30 мг/л	>30 мм/ч или >30 мг/л

признак в баллах [5]. Эта шкала также включена в отечественные клинические рекомендации (табл. 2).

Тактика лечения определяется прежде всего этими характеристиками болезни. Кроме того, учитывается еще ряд параметров: возраст больного, возраст начала заболевания (меньше 40 и старше 65 лет на момент установления диагноза), характер течения (острый, рецидивирующий или непрерывный), ответ на глюкокортикоиды (стероидорезистентность или стероидозависимость), наличие осложнений, факторы неблагоприятного прогноза ЯК, наличие внекишечных проявлений, уровень суррогатных маркеров воспаления (ФК и СРБ) [1, 6–10]. Однако приоритетными для выбора терапии остаются протяженность, тяжесть и эндоскопическая активность ЯК. Выбор терапии ЯК определяется выраженностью и комбинацией указанных параметров.

Принцип второй: на основании адекватной оценки заболевания выбор оптимального препарата или комбинации препаратов

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями для лечения легкой и средне-тяжелой атаки ЯК в первой линии терапии используются препараты 5-АСК (месалазин, сульфасалазин) [1, 6, 11, 12].

Хотя сульфасалазин по-прежнему не утратил своего значения и его эффективность не уступает эффективности месалазина в индукции ремиссии ЯК, в связи с высокой токсичностью препарата и необходимостью длительной (или пожизненной) поддерживающей противорецидивной терапии приоритет отдается препаратам на основе месалазина как наиболее безопасным. Месалазин остается препаратом выбора при атаке ЯК легкой/средней тяжести для индукции и поддержания ремиссии с применением препарата как перорально, так и ректально, оптимально в виде комбинации этих форм [1, 6, 11, 12].

Месалазин обладает локальной противовоспалительной активностью. Механизм его действия обусловлен ингибированием фермента 5-липоксигеназы, которая катализирует в слизистой оболочке толстой кишки синтез лейкотриенов – мощных медиаторов воспаления липидного происхождения. Помимо того, от активности этого фермента зависит синтез эйкозапентаеновых кислот, стимулирующих диарею. Также под действием месалазина ингибируется синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов. Кроме того, месалазин тормозит миграцию и дегрануляцию нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. Предполагается, что у месалазина существует

● **Таблица 2.** Классификация язвенного колита в зависимости от эндоскопической активности

● **Table 2.** Classification of ulcerative colitis according to the ulcerative endoscopic score of activity

0 баллов	1 балл (минимальная активность)	2 балла (умеренная активность)	3 балла (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии	Спонтанная ранимость, изъязвления

антибактериальный эффект против некоторых кокков и кишечной палочки, что реализуется в толстой кишке [13].

Для достижения наилучшего результата важен выбор достаточной дозы месалазина, которая создает в толстой кишке необходимую концентрацию препарата для блокирования воспаления. При этом указаний на то, какая именно должна быть концентрация препарата в слизистой оболочке для достижения ремиссии, в настоящее время не существует. Тем не менее считается, что эффективность 5-АСК при ЯК определяется степенью доставки препарата в воспаленную область, т. е. концентрацией. Предполагается, что различия в структуре разных месалазинов влияют на доставку препарата к месту назначения. Так, в японском исследовании измеряли концентрации 5-АСК и ее метаболита N-ацетилмесаламина (Ac-5-ASA) в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов ЯК на фоне приема месалазинов с разным структурным покрытием (pH-зависимым и время-зависимым). Было показано, что при лечении препаратом с pH-зависимой формулой (эудрагитным покрытием) концентрация 5-АСК в слизистой оболочке была выше, чем при лечении препаратом с время-зависимой формулой (этилцеллюлозным покрытием). При этом концентрация метаболита Ac-5-ASA, наоборот, была выше при применении препарата с этилцеллюлозным покрытием. Такие неоднозначные результаты сложно трактовать, но, на наш взгляд, это говорит о том, что препараты с этилцеллюлозным покрытием метаболизируются быстрее. Кроме того, было показано, что при более низкой активности воспалительного процесса концентрация 5-АСК в слизистой выше [14]. Похожие исследования с разными препаратами месалазина также показали, что структура покрытия может влиять на концентрацию препарата в слизистой толстой кишки [15, 16]. Теоретически это говорит о том, что дозу месалазина нужно выбирать в соответствии с его накоплением в слизистой кишке, но практически это пока недостижимо.

В Кохрейновском метаанализе было показано, что при применении препаратов месалазина с разными формулами защитного покрытия достигается сходный результат. Таким образом, существующая дискуссия о различной эффективности месалазинов в зависимости от варианта защиты и распределения препарата в толстой кишке клинически пока не нашла подтверждения. Делается вывод, что больных ЯК, не ответивших на 5-АСК и не достигших ремиссии, переводить на другие препараты этого же класса, но с другой формулой защиты нецелесообразно [17]. Одно из исследований с попыткой показать преимущество более высокой дозы месалазина в индукции ремиссии ЯК с точки зрения увеличения концентрации препарата в толстой кишке не увенчалось успехом: 3,2 г/день однократно против 0,8 г/день, разделенных на два приема, не показало более высокой эффективности [18].

По вопросу выбора дозы в клинических рекомендациях разных стран существуют некоторые различия. Так, Американская ассоциация гастроэнтерологов (AGA) рекомендует для индукции ремиссии начинать лечение со стандартной дозы 2–3 г/день и в случае недостаточного ответа увеличивать ее ≥ 3 г/день [11]. В британских рекомендациях высокой (максимальной) дозой считается 4–4,8 г/день [12].

Европейская организация по изучению воспалительных заболеваний кишечника (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) для индукции ремиссии рекомендует месалазин в дозе ≥ 2 г/сут при ЯК легкой и средней степени тяжести [6], основывая выбор указанной дозы на результатах Кохрейновского метаанализа (54 исследования, в которых в общей сложности было 9 612 участников), где показано, что доза, более высокая, чем 2 г/день, демонстрирует похожее действие [17]. Однако отмечается низкий уровень доказательности по этому вопросу, что обусловлено неоднородностью рандомизированных и когортных исследований при сравнении их в метаанализах [6, 17]. Тот же метаанализ указывает, что значимой разницы в частоте нежелательных явлений (НЯ), включая нефротоксичность, при использовании высоких доз не отмечено [17]. Следует отметить, что в международных рекомендациях существует формулировка *mild-to-moderate ulcerative colitis*, что означает «от легкой до среднетяжелого язвенного колита», т. е. для легкой атаки и для среднетяжелой атаки рекомендуется одинаковая доза. Надо, однако, понимать, что такая формулировка теоретически подразумевает возможность повышения дозы, но это остается на усмотрение лечащего врача. Интересно, что консенсус экспертов Среднего Востока, опубликованный в 2023 г., совместил все эти разногласия в своих положениях и предлагает использовать дозу 5-АСК от 2 до 4,8 г/день в комбинации с ректальным применением 5-АСК для индукции ремиссии, указывая при этом, что доза более 4 г не повышает риска НЯ [19].

Отечественные клинические рекомендации 2023 г. отражают точку зрения, не полностью сходную с международными позициями. Пациентам с левосторонним и тотальным ЯК при легкой или среднетяжелой атаке для индукции ремиссии рекомендуется месалазин внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в максимальных терапевтических дозах (в соответствии с инструкциями по применению) в комбинации с месалазином в клизмах 4 г/сут. Отметим, что эти рекомендации справедливы как для первой атаки ЯК, так и для пациентов с рецидивом, ранее ответивших на препараты 5-АСК [1]. В реальной практике часто при легком ЯК назначают дозу 3–3,6 г/сут, а при среднетяжелом – 4–4,8 г/сут, что не противоречит рекомендациям, но доза 2 г/сут для индукции ремиссии в российских рекомендациях не фигурирует.

Что касается комбинированной терапии пероральными и ректальными формами месалазина, то она считается более эффективной, чем пероральная монотерапия, для индукции ремиссии при распространенном (левостороннем и тотальном) ЯК. Это положение отражено во всех клинических рекомендациях, и противоречий по этому поводу нет [1, 6, 11, 12, 19], хотя рекомендации по дополнительному ректальному введению препаратов, как правило, снижают приверженность пациентов к лечению. Возможность ректального применения клизм вместе с приемом месалазина внутрь объясняется тем, что концентрация препарата в толстой кишке при пероральном приеме самая высокая в проксимальных отделах кишки и может снижаться по направлению к дистальным отделам. Тем не менее и для этого положения есть некоторые оговорки. В частности, комбинированная схема не

«рекомендуется», а «предлагается». Это обусловлено слабой степенью рекомендаций и доказательствами низкого уровня [6].

Важным утверждением для выбора тактики лечения ЯК является тот факт, что все препараты месалазина равны по эффективности и не отличаются по частоте НЯ, что отражено в рекомендациях ECCO и вышеуказанном Кохрейновском метаанализе [6, 17]. При сопоставимой эффективности выбор препарата определяется предпочтениями пациента, стоимостью, доступностью на рынке, кратностью приема и национальными рекомендациями.

Что касается поддержания ремиссии, то интересные данные были получены в другом Кохрейновском метаанализе [20]. Целью было оценить эффективность, дозозависимый ответ и безопасность пероральных препаратов 5-АСК по сравнению с плацебо, сульфасалазином и другими 5-АСК (балсалазидом и олсалазином) и сравнить эффективность и безопасность одинаковых доз при однократном приеме месалазина с традиционным (2 или 3 раза/день) при поддержании ремиссии ЯК. В метаанализ было включено 44 исследования, 9 967 участников из РКИ длительностью не менее 6 мес., данные обзоров и конференций и исследования со сравнением разных режимов приема препарата. С высокой степенью доказательности можно утверждать, что месалазин превосходит плацебо в поддержании ремиссии ЯК (рецидив в течение 6–12 мес. отмечен у 37% против 55% на плацебо). Несколько неожиданным был вывод о том, что сульфасалазин может превосходить другие препараты 5-АСК при поддержании ремиссии (частота рецидивов в течение 6–18 мес. 43% против 48% на 5-АСК, разница была достоверна). Кроме того, было показано, что однократный прием 5-АСК приводит к такому же результату (клинико-эндоскопической ремиссии), что и стандартные схемы с 2- или 3-кратным приемом препаратов. Таким образом, для поддержания ремиссии может быть использован любой из указанных режимов приема.

После достижения полноценной клинико-эндоскопической ремиссии больным ЯК рекомендуется длительная, часто пожизненная поддерживающая противорецидивная терапия. В Европе для поддержания ремиссии рекомендуют дозу месалазина 2 г/сут [6], в российских рекомендациях указана пероральная доза месалазина 2–2,4 г/сут в комбинации с клизмами 2 г/2 раза в неделю после легкой атаки ЯК и 4 г/2 раза в неделю после среднетяжелой атаки [1].

Месалазин – один из самых часто назначаемых препаратов при ЯК. Так, частота его назначения в течение первого года после установления диагноза составляет в России 88,8% в 2012 г. (исследование ESCAPE) и 47% в 2021 г. по данным национального регистра [21, 22], а в мире – до 90% (Китай – 90%, США – 85%) [23]. При этом в России частота легких форм ЯК на 9 лет (с 2012 по 2021 г.) увеличилась с 16 до 36% [22].

В долгосрочном наблюдательном исследовании 457 пациентов с ЯК (период наблюдения составил с 1997 по 2017 г.) были выявлены факторы риска отсутствия ответа на терапию 5-АСК при долгосрочном наблюдении: возраст менее 27 лет, тотальный колит, эндоскопическая тяжесть ЯК (подшкала Мейо ≥ 2) и внекишечные

проявления. Следует отметить, что 28% пациентов не ответили на терапию 5-АСК или потеряли ответ. Лечение 5-АСК являлось эффективной поддерживающей терапией, т. к. удовлетворительный ответ был достигнут у 72% пациентов через 20 лет наблюдения. Эскалация лечения до истечения 5 лет заболевания составила 79% из 126 пациентов. Кумулятивная вероятность усиления терапии в течение 20 лет наблюдения составила 35% [24].

Согласно стратегии STRIDE-II было прописано время до достижения цели на фоне приема разных препаратов. Например, у пациентов, получающих 5-АСК, предполагаемое наступление клинического ответа следует ожидать через 4 нед., а клиническую ремиссию – через 8 нед. Эндоскопическую ремиссию на фоне терапии 5-АСК следует ждать более 13 нед. Отсутствие достижения любой из целей является поводом для смены терапии [2].

В терапии хронических заболеваний большую роль в достижении ремиссии играет приверженность пациентов к лечению (комплаентность). Способность больного следовать назначениям врача может сократить частоту обострений, риск госпитализаций и осложнений, а также уменьшить расходы на лечение. Выявлено множество факторов, снижающих комплаентность пациентов с ЯК к терапии 5-АСК, в частности: активность и длительность заболевания, мужской пол, занятость пациента, стоимость препарата, побочные эффекты, отрицание заболевания, отсутствие взаимопонимания с врачом [25]. Опрос 1 595 пациентов с ЯК показал, что только 35% пациентов не нарушали назначения врача, а частыми причинами некомплаентности были: количество таблеток, многократный прием препарата, неудобная форма лекарства, отсутствие симптомов, дискомфорт при ректальных формах и «забыли принять лекарство» [26]. По данным поперечного исследования 90 пациентов с ЯК в стадии ремиссии выявлено, что 77,8% не соблюдают рекомендации, а основными причинами являются: молодой возраст, высокая тревожность, прием более одного препарата, материальная обеспеченность [27]. В настоящее время предлагаются меры для увеличения приверженности к терапии 5-АСК при ЯК: однократный прием препарата, высокие дозы, выбор подходящей формы, обучающие мероприятия [18, 28–30].

Одной из значимых ниш для применения месалазина следует считать пациентов старшей возрастной группы. В последнее время отмечен рост ЯК у пациентов старше 60 лет [31] и общее постарение популяции больных ВЗК (как и населения в целом), что ведет к увеличению доли пожилых пациентов с ЯК [32, 33].

Например, по данным исследования ESCAPe, первичная заболеваемость ЯК у пациентов после 50 лет составляет 14% [21], а возрастной ценз старшего поколения больных ЯК (50 и более лет) в национальном регистре около 30% [22]. Заболеваемость ЯК у пожилых пациентов в Европе 1,8 на 100 000, а в Азии – 0,8 на 100 000 [34]. В обзоре ECCO указано, что доля пациентов с ВЗК старше 60 лет в популяции составляет 25–35%, из них 15% впервые выявленные больные [35]. Необходимо помнить о более высоком риске серьезных НЯ на терапии стероидами, неоплазий при приеме тиопуринов [36], тяжелых инфекций при лечении ингибиторами ФНО [37] у пожилых пациентов по

сравнению с молодыми. Следует учитывать полиморбидность и полипрагмазию у данной категории пациентов и в ряде случаев более легкое течение ЯК. Исходя из вышесказанного, месалазин может быть у этой когорты препаратом выбора как достаточно эффективный и наиболее безопасный.

В настоящее время на российском рынке зарегистрированы разные препараты месалазина, сходные по эффективности, но различающиеся формой выпуска (таблетированные и гранулированные месалазины, матричный ММХ-месалазин) и структурой энтеросолюбильного покрытия (L- или S-эудрагит, этилцеллюлоза) и, соответственно, местом и скоростью высвобождения препарата в кишечнике.

Все указанные препараты с успехом используются для лечения распространенного легкого и среднетяжелого ЯК, обеспечивая в просвете кишки эффективную концентрацию 5-АСК. При этом таблетированные препараты реже используются при лечении дистальных форм ЯК, особенно проктита, поскольку концентрация активного вещества в толстой кишке может снижаться в каудальном направлении. Для лечения ЯК с поражением прямой кишки и для левостороннего колита существуют лекарственные формы месалазина в виде клизм, пен и свечей. Часто для лечения может применяться комбинация перорального приема месалазина и ректального введения [38].

Что касается клинического опыта применения препаратов месалазина в России, то стоит отметить, что препарат Месакол используется широко. Применять Месакол следует в дозе 4,8 г, что соответствует максимальной рекомендуемой дозе согласно российским клиническим рекомендациям при обострении ЯК [1].

Особенностью препарата Месакол является двойное эудрагитное покрытие с наличием S- и L-изомеров эудрагита, что полностью перекрывает возможный диапазон pH в слепой и правой половине толстой кишки от 6–7,5 pH в отличие от таких же месалазинов, но с защитным покрытием только L-эудрагита, который действует только при pH, равном 6, и S-эудрагита, который действует в интервале pH, равном 7. Поскольку кишечное pH определить клинически невозможно, то оптимальным является препарат с максимальным диапазоном pH. Растворение L-эудрагитного энтеросолюбильного покрытия и S-эудрагитного покрытия зависит от pH в просвете кишки и разрушается при его определенных значениях в терминальном отделе подвздошной кишки и в проксимальных отделах толстой кишки, где и достигается максимальная лечебная концентрация 5-АСК [39].

По данным отечественного исследования препарата Месакол с участием 85 пациентов с ЯК легкого и среднетяжелого течения, через 2 нед. от начала терапии положительно ответили 80 (94%) больных, а при увеличении дозы на 1 г у оставшихся 5 (6%) пациентов через 8 нед. отмечена 100%-ная клиническая ремиссия. За год наблюдения в группе больных, достигших ремиссии, не было отмечено ни одного случая хирургического вмешательства, а также повторной госпитализации по поводу обострения заболевания. Приведенный анализ также продемонстрировал, что Месакол хорошо переносится у пациентов с ЯК, непредвиденные нежелательные реакции отсутствовали [40].

Проспективное наблюдательное исследование по оценке клинического ответа и удовлетворенности пациентов терапией препаратом Месакол® в индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита у 40 пациентов продемонстрировало снижение индекса Мейо более чем в 2 раза, а фекального кальпротектина – на 60% ($p < 0,05$). Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 10 (25%) пациентов. Минимальная активность ЯК сохранялась лишь у 27 (67,5%) больных. Было отмечено достоверное улучшение качества жизни, средний балл IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) снизился с 84,25 до 69,80. Анализ данных продемонстрировал эффективность индукции клиничко-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм левостороннего и тотального ЯК при достоверном положительном влиянии на качество жизни и хорошей переносимости препарата [41].

В другом исследовании [42] сравнивалась эффективность терапии месалазинами (Месалазин, Германия и Месакол, 90 и 96 больных соответственно) у пациентов со среднетяжелым ЯК. 80 (83,4%) пациентов ответили на терапию Месаколом в течение 2 нед. и сохраняли клиническую ремиссию на протяжении 12 нед., а через год этот показатель составил -78 (82%) пациентов. Следует отметить, что клиничко-эндоскопическая ремиссия в обеих группах составила 35,5%. Достоверной разницы в длительности ремиссии среди пациентов двух групп отмечено не было ($p = 0,45$). Данное исследование продемонстрировало, что препараты были сопоставимы по эффективности и хорошо переносятся у больных ЯК.

Все указанные препараты с успехом используются для лечения распространенного легкого и среднетяжелого ЯК, обеспечивая в просвете кишки эффективную концентрацию 5-АСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху ГИБТ месалазин по-прежнему остается препаратом выбора при легком и среднетяжелом ЯК и рекомендуется в качестве терапии первой линии как для индукции, так и для поддержания ремиссии, будь то прием пероральных и/или местных препаратов, в зависимости от степени тяжести заболевания. Для эффективного лечения месалазином необходимо придерживаться ряда правил, изложенных в современных клинических рекомендациях. Суммируя сказанное выше, эти правила сводятся к следующему:

- Все месалазины равны по эффективности, однако при необходимости препарат можно выбирать индивидуально с учетом особенностей пациента.
- Использовать адекватные, преимущественно высокие, дозы месалазина для индукции ремиссии при легкой/среднетяжелой атаке ЯК (3–4,8 г/день).
- Применять при обострении ЯК комбинированную терапию пероральными и ректальными формами месалазина.
- При достижении ремиссии использовать длительную поддерживающую терапию месалазином в дозе не менее 2 г/день, желательно в комбинации с ректальным введением 2 раза в неделю.
- При отсутствии или потере ответа на любой из препаратов месалазина назначать другой препарат этого класса нецелесообразно. В этом случае необходим переход на стероиды, тиопурины и ГИБП и таргетные иммуносупрессоры.
- Необходимо учитывать приверженность пациентов к лечению.



Поступила / Received 07.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.08.2024
Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Шельгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10–44. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44>.
- Shelygin YuA, 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>.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl. A):S5A–S6A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>.
- Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>.
- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
- Reinisch W, Reinink AR, Higgins PD. Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):635–642. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.037>.
- Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА, Веселов АВ, Коротаева ТВ, Лила АМ и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):422–436. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>.
- Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, Veselov AV, Korotaeva TV, Lila AM et al. Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):422–436. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>.
- Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156–163. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016>.
- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>.
- Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl. 3):S1–S106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
- Ситкин СИ. Возможности повышения эффективности терапии и compliance у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью инновационных препаратов пероральной месалазина. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011;(1):2–5. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2013/06/GSP_1_2011-2-5.pdf.
- Sitkin SI. Strategies to improve therapy efficacy and compliance in patients with inflammatory bowel diseases using innovative oral mesalazine formulations. *Gastroenterology of St Petersburg*. 2011;(1):1–5. (In Russ.)
- Yamamoto Y, Masuda S, Nakase H, Matsuyama M, Maruyama S, Hisamatsu T et al. Influence of Pharmaceutical Formulation on the Mucosal

- Concentration of 5-Aminosalicylic Acid and N-Acetylmethylsalicylic Acid in Japanese Patients with Ulcerative Colitis. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(1):81–86. <https://doi.org/10.1248/bppb.18-00561>.
15. D'Inca R, Paccagnella M, Cardin R, Pathak S, Baldo V, Giron MC, Sturniolo GC. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5665–5670. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5665>.
16. Olaisen M, Spigset O, Flatberg A, Granlund AVB, Brede WR, Albrektsen G et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration, drug formulation and mucosal microbiome in patients with quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(10):1301–1313. <https://doi.org/10.1111/apt.15227>.
17. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub5>.
18. D'Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, Stitt LW, Rutgeerts PJ, Gilgen D et al. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):292–302. <https://doi.org/10.1111/apt.14164>.
19. Awadhi SA, Alborae M, Albaba EA, Almutairdi A, Alsaad M, Azzam N et al. Treatment of Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Middle East Expert Consensus. *J Clin Med.* 2023;12(21):6929. <https://doi.org/10.3390/jcm12216929>.
20. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub5>.
21. Белоусова ЕА, Халиф ИЛ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуцких 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>.
22. Белоусова ЕА, Шельгин ЮА, Ачкасов СИ, Хатков 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. *Колoproктология.* 2023;22(1):65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
23. Varma S, Hu J, Mehta A, Song Y, Park A, Zhi M, Hutfless S. Initial medical and surgical management of inflammatory bowel disease in the biologic era: A comparison between the United States and China. *JGH Open.* 2019;3(3):234–241. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12146>.
24. Marti-Aguado D, Ballester MP, Tosca J, Bosca-Watts MM, Navarro P, Anton R et al. Long-term follow-up of patients treated with aminosalicylates for ulcerative colitis: Predictive factors of response: An observational case-control study. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1042–1050. <https://doi.org/10.1177/2050640619854277>.
25. Kane SV, Brixner D, Rubin DT, Sewitch MJ. The challenge of compliance and persistence: focus on ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(1 Suppl): s2-12;quiz13-5. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.s1-a.1a>.
26. Loftus EV Jr. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(12):1107–1113. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000235831.01682.8d>.
27. Franco FCZ, Oliveira MCC, Gaburri PD, Franco DCZ, Chebli JMF. High prevalence of non-adherence to ulcerative colitis therapy in remission: knowing the problem to prevent loss. *Arq Gastroenterol.* 2022;59(1):40–46. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200001-08>.
28. Gillespie D, Hood K, Farewell D, Stenson R, Probert C, Hawthorne AB. Electronic monitoring of medication adherence in a 1-year clinical study of 2 dosing regimens of mesalazine for adults in remission with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):82–91. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437500.60546.2a>.
29. Dignass A, Schnabel R, Romatowski J, Pavlenko V, Dorofeyev A, Derova J et al.; International SAT-25 Study Group. Efficacy and safety of a novel high-dose mesalazine tablet in mild to moderate active ulcerative colitis: a double-blind, multicentre, randomised trial. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):138–147. <https://doi.org/10.1177/2050640617703842>.
30. Sun J, Yuan Y. Mesalazine Modified-Release Tablet in the Treatment of Ulcerative Colitis in the Remission Phase: A Chinese, Multicenter, Single-Blind, Randomized Controlled Study. *Adv Ther.* 2016;33(3):410–422. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0304-y>.
31. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
32. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age—An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1425–1434. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000738>.
33. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health Care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):777–782. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000306>.
34. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AI et al.; Asia–Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):158–165.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.007>.
35. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):263–273. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw188>.
36. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J et al.; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374(9701):1617–1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61302-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61302-7).
37. Desai A, Zator ZA, de Silva P, Nguyen DD, Korzenik J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):309–315. <https://doi.org/10.1002/ibd.23026>.
38. Белоусова ЕА, Никитина НВ, Цодикова ОМ. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека.* 2013;(2):42–46. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/8718>.
39. Белоусова ЕА, Никитина НВ, Цодикова ОМ. Treatment Of Mild To Moderate Ulcerative Colitis. *Pharmateka.* 2013;(2):42–46. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/en/archive/article/8718>.
40. Mustafin RI. Интраполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением. *Химико-фармацевтический журнал.* 2011;45(5):38–39. Режим доступа: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/61/61#>.
41. Mustafin RI. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of eudragit copolymers: new direction in design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2011;45(5):38–39. (In Russ.) Available at: <http://chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/61/61#>.
42. Минущкин ОН, Топчий ТБ, Евсиков АЕ, Пурвеева КВ, Бурдина ЕГ, Скибина ЮС, Кручинина МЮ. Консервативная терапия язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Лечение и профилактика.* 2022;12(3):101–105. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=nnvkgzv>.
43. Минущкин ОН, Топчий ТБ, Евсиков АЕ, Пурвеева КВ, Бурдина ЕГ, Скибина ЮС, Кручинина МЮ. Conservative treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Disease Treatment and Prevention.* 2022;12(3):101–105. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nnvkgzv>.
44. Шапина МВ. Месалазин в индукции клинико-эндоскопической ремиссии легких и среднетяжелых форм язвенного колита. *Медицинский совет.* 2022;16(15):90–97. <https://elibrary.ru/nnvkgzv>.
45. Шапина МВ. Mesalazine in the induction of clinical and endoscopic remission of mild and moderate ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(15):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-90-97>.
46. Князев ОВ, Каграманова АВ, Лишинская АА, Парфенов АИ. Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2019;(14):80–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-80-86>.
47. Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Parfenov AI. The effectiveness of mesalazine therapy of ulcerative colitis of moderate severity in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(14):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-80-86>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Белоусова

Написание текста – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина

Сбор и обработка материала – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина, Ю.М. Бузунова, М.В. Тебердиева

Обзор литературы – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина, Ю.М. Бузунова, М.В. Тебердиева

Анализ материала – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина, Ю.М. Бузунова, М.В. Тебердиева

Редактирование – Е.А. Белоусова, Е.Ю. Ломакина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Белоусова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Belousova

Text development – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina

Collection and processing of material – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Yulia M. Buzunova, Maryana V. Teberdieva

Literature review – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Yulia M. Buzunova, Maryana V. Teberdieva

Material analysis – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina, Yulia M. Buzunova, Maryana V. Teberdieva

Editing – Elena A. Belousova, Ekaterina Yu. Lomakina

Approval of the final version of the article – Elena A. Belousova

Информация об авторах:

Ломакина Екатерина Юрьевна, научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; kate-den@bk.ru

Тебердиева Марьяна Вячеславовна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; mteberdieva96@mail.ru

Бузунова Юлия Михайловна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; krasnovaulia@mail.ru

Белоусова Елена Александровна, д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; eabelous@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Lomakina, Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; kate-den@bk.ru

Maryana V. Teberdieva, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; mteberdieva96@mail.ru

Yulia M. Buzunova, Junior Researcher, Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; krasnovaulia@mail.ru

Elena A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; eabelous@yandex.ru

Важные практические аспекты ведения пациентов с синдромом короткой кишки с кишечной недостаточностью

И.Н. Лейдерман, <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>, inl230970@gmail.com

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

Резюме

Синдром короткой кишки – расстройство функции желудочно-кишечного тракта – возникает в результате массивной резекции тонкой кишки. Причинами резекции наиболее часто становятся такие заболевания, как острая мезентериальная ишемия, болезнь Крона, травма брюшной полости, спаечная кишечная непроходимость, злокачественные новообразования кишечника, лучевой энтерит. Синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью характеризуется тяжелой мальабсорбцией – мальдигестией, сопровождающейся болями в животе, диареей, дегидратацией и прогрессированием белково-энергетической недостаточности. У многих пациентов с синдромом короткой кишки со временем развиваются долгосрочные клинические осложнения, связанные с измененной анатомией и физиологией кишечника или различными лечебными мероприятиями, такими как парентеральное питание и центральный венозный катетер. Данный обзор посвящен наиболее важным аспектам диагностики, лечения и профилактики ряда осложнений, которые могут возникнуть у данного контингента пациентов, включая нарушение баланса макро- и микронутриентов, диарею, дисбаланс жидкости и электролитов, метаболические заболевания костей, нарушения желчеотделения, избыточный рост бактерий в тонком кишечнике, а также осложнений, связанных с венозным доступом. Основными лечебными стратегиями при синдроме короткой кишки с кишечной недостаточностью являются: диетотерапия, энтеральная нутритивная поддержка полуэлементными смесями, парентеральное питание, пероральная регидратация, назначения антисекреторных и антидиаррейных препаратов, ферментов. Введение аналога глюкагоноподобного пептида-2 тедуглутида клинически целесообразно для снижения зависимости от парентерального питания и улучшения качества жизни. Ведение пациентов с синдромом короткой кишки с кишечной недостаточностью является сложным, длительным процессом и требует тщательного динамического клинко-лабораторного мониторинга.

Ключевые слова: короткая кишка, кишечная недостаточность, мальабсорбция, парентеральное питание, регидратация, тедуглутид

Для цитирования: Лейдерман И.Н. Важные практические аспекты ведения пациентов с синдромом короткой кишки с кишечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2024;18(15):190–198. <https://doi.org/10.21518/ms2024-400>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Important practical aspects in the management of patients with short bowel syndrome and intestinal failure

Ilya N. Leyderman, <https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>, inl230970@gmail.com

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

Abstract

Short bowel syndrome is a gastrointestinal disorder resulting from massive resection of the small intestine. The most common causes of resection are acute mesenteric ischemia, Crohn's disease, abdominal trauma, adhesive intestinal obstruction, intestinal malignancies, and radiation enteritis. Short bowel syndrome with intestinal failure is characterized by severe malabsorption-maldigestion accompanied by abdominal pain, diarrhea, dehydration, and progression of protein-energy malnutrition. Many patients with SBS develop long-term clinical complications over time due to altered bowel anatomy and physiology or various therapeutic interventions such as parenteral nutrition and central venous catheterization. This review focuses on the most important aspects of diagnosis, treatment, and prevention of several complications that can occur in this patient population, including macronutrient and micronutrient imbalances, diarrhea, fluid and electrolyte imbalances, metabolic bone disease, biliary disorders, bacterial overgrowth in the small intestine, and complications related to venous access. The main therapeutic strategies for SBS with intestinal failure are: special diet, enteral nutritional support with semi-elemental mixtures, parenteral nutrition, oral rehydration, antimicrobial and antidiarrheal drugs, enzymes. Administration of glucagon-like peptide 2 analog, teduglutide, is clinically effective in reducing dependence on parenteral nutrition and improving quality of life. Management of patients with SBS with intestinal failure is a complex long-term process which requires dynamic clinical and laboratory monitoring.

Keywords: short bowel, intestinal failure, malabsorption, parenteral nutrition, rehydration, teduglutide

For citation: Leyderman IN. Important practical aspects in the management of patients with short bowel syndrome and intestinal failure. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):190–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-400>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром короткой кишки (СКК) – это расстройство функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающее в результате массивной хирургической резекции тонкой кишки. Причинами резекции наиболее часто становятся такие заболевания, как острая мезентериальная ишемия, болезнь Крона, травма брюшной полости, спаечная кишечная непроходимость, злокачественные новообразования кишечника, лучевой энтерит. СКК с кишечной недостаточностью (КН) характеризуется тяжелой мальабсорбцией – мальдигестией, сопровождающейся болями в животе, диареей, дегидратацией и прогрессированием белково-энергетической недостаточности. Значительное число пациентов с СКК с КН нуждаются в инфузионной терапии и (или) парентеральном питании (ПП). Зависимость от домашнего ПП (ДПП) приводит не только к физическим страданиям, связанным с проявлениями СКК с КН, но и к эмоциональным, технологическим и финансовым нагрузкам, которые существенно снижают качество жизни [1].

МЕХАНИЗМЫ МАЛЬАБСОРБЦИИ

Тяжесть и тип мальабсорбции при СКК с КН определяются несколькими факторами. Чем больше длина удаленного или нефункционирующего тонкого кишечника, тем большая площадь всасывающей поверхности теряется. Потеря подвздошной кишки приводит к нарушению ассимиляции витамина B_{12} , жирорастворимых витаминов и желчных кислот [2]. Потеря дистального отдела подвздошной кишки и илеоцекального клапана способствует формированию ускоренного транзита по кишечной трубке, желудочной гиперсекреции и проявлениям демпинг-синдрома из-за нарушения нормальной нейроэндокринной регуляции. Демпинг и быстрый транзит приводят к недостаточному смешиванию питательных веществ с панкреато-билиарным секретом и неполноценному контакту слизистой оболочки кишки для адекватной ассимиляции макро- и микронутриентов.

Отсутствие илеоцекального клапана нередко запускает миграцию флоры толстой кишки в остаток тонкого кишечника и развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), который усугубляет течение мальабсорбции за счет прямого потребления питательных веществ и деконъюгации желчных кислот, что приводит к еще более тяжелой мальабсорбции липидов [3]. СИБР, как правило, вызывает такие симптомы, как вздутие живота и диарея, что может способствовать еще большему сокращению объема потребляемой пациентом пищи. Необходимо помнить: если толстая кишка удалена или не связана анатомически с тонкой кишкой вследствие хирургического вмешательства, существенно теряется способность к всасыванию натрия и воды, что индуцирует

дегидратацию, метаболические расстройства и почечную недостаточность [4, 5].

Тонкий кишечник человека обладает уникальной способностью к адаптации после массивной резекции, и это является главным определяющим фактором для постепенного формирования энтеральной автономии – независимости от ПП и инфузионной терапии. Процесс адаптации кишечника можно разделить на три клинические фазы [6]. Первая фаза после резекции характеризуется выраженной желудочной гиперсекрецией с большой потерей жидкости и электролитов. Данные процессы наиболее выражены в первые 1–2 мес. после операции, гиперсекреция может продолжаться до 6 мес. Во второй фазе наблюдается адаптивная реакция, проявляющаяся в постепенном улучшении всасывания микро- и макронутриентов и, как следствие, снижении потерь жидкости и электролитов. Эта фаза опосредована различными кишечными гормонами и факторами роста, включая гормон роста, глюкагоноподобный пептид-2 (GLP-2) и эпидермальный фактор роста, которые способствуют структурным и функциональным изменениям в остатке тонкой кишки, а также в толстой кишке для увеличения всасывающей поверхности кишечника. Максимальная адаптация обычно достигается через 2 года после массивной резекции, после чего наступает третья фаза – стабилизация [7, 8]. Наиболее клинически значимые осложнения СКК с КН представлены в *таблице* [9–12].

ОСНОВНЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ СТРАТЕГИИ

Диета и нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка пациента с СКК с КН требует понимания физиологии, учета индивидуальных анатомических особенностей и стадии адаптации. Во время фазы гиперсекреции потери жидкости обычно самые высокие. Однако дегидратация и потери электролитов могут быть проблемой в любой фазе, особенно у пациентов без толстой кишки и в случае наложения концевой еюностомии. Именно поэтому пациентам рекомендуют ограничить потребление простых сахаров, питаться дробно небольшими порциями и принимать растворы для пероральной регидратации, а не гипотонические жидкости [13]. Нередко требуется парентеральное введение жидкостей и электролитов, но по мере формирования адаптации их можно постепенно отменить.

Конкретные диетические рекомендации зависят от того, есть ли у пациента толстая кишка, непрерывная по отношению к тонкой. В целом большинству пациентов рекомендуется придерживаться гиперкалорической диеты с низким или средним содержанием сложных углеводов в качестве основного источника калорий, а также жиров в соответствии с индивидуальной переносимостью. Также пациенты должны потреблять достаточное количество белка, которое обычно составляет около 20–30% от общего количества калорий.

● **Таблица.** Основные осложнения синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью

● **Table.** Major complications of short bowel syndrome with intestinal failure

Тип осложнения	Рекомендации по ведению
Прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность и дегидратация	<ul style="list-style-type: none"> • Диета + полуэлементные энтеральные смеси • парентеральное питание • инфузионная терапия • мониторинг показателей водно-электролитного баланса и нутритивного статуса
Хроническая диарея	<ul style="list-style-type: none"> • Диета • пероральная дегидратация • антидиарейные препараты • антисекреторная терапия • аналоги соматостатина
Нефролитиаз, хроническая болезнь почек	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль диуреза • повышенное потребление жидкости, мочеиспускание • диета с низким содержанием жиров и оксалатов • прием цитрата калия • прием карбоната кальция
Остеопороз, остеопения, остеомалация	<ul style="list-style-type: none"> • Периодическая оценка минеральной плотности костной ткани • контроль уровней кальция, магния и витамина D в крови • коррекция метаболического ацидоза • специфические методы лечения остеопороза
Гепатопатия: стеатоз, холестаз, цирроз, холелитиаз	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение дозы внутривенных липидов менее 1 г/кг/сут • сокращение объема внутривенных жировых эмульсий на основе соевого масла • циклический режим парентерального питания • увеличение объема энтерального потребления нутриентов • выявление/лечение источников инфекции или синдрома избыточного бактериального роста
Проблемы с центральным венозным катетером: инфекция, окклюзия, тромбоз, повреждение	<ul style="list-style-type: none"> • Асептическая техника при установке и смене повязки • качественный материал катетера • правильное место введения катетера • правильный уход за катетером и мониторинг инфекции • удаление катетера, если он больше не нужен

Диетотерапия при СКК с КН должна быть направлена на поддержание компенсаторной гиперфагии, а не на чрезмерные ограничения в питании. Несколько увеличенное количество пищи лучше всего переносится, если ее употреблять в течение дня, разделив на 5–6 приемов (режим дробного питания). Консультации с подбором диеты должны проводиться опытным врачом и с учетом предпочтений пациента, чтобы обеспечить высокую степень соблюдения диеты с корректировкой в зависимости от переносимости, определяемой по развитию клинических проявлений, частоте и характеру стула, динамике показателей нутритивного статуса [14].

У пациентов с сохраненной толстой кишкой диета с высоким содержанием углеводов (60%) и низким содержанием жиров (20%), как правило, уменьшает потерю калорий с калом, увеличивает общее усвоение энергии, уменьшает потерю магния и кальция и всасывание оксалатов. При большом количестве потребляемых продуктов всасывается больше жира. Поэтому пациенты с сохраненной толстой кишкой должны придерживаться диеты с высоким

содержанием сложных углеводов и относительно низким – жиров. Напротив, пациентам с концевой еюностомией ограничение жиров не приносит какой-либо пользы.

Поскольку толстая кишка является местом всасывания оксалатов, которое усиливается при наличии стеатореи, пациенты с непрерывной и сохраненной толстой кишкой должны соблюдать низкооксалатную диету, чтобы снизить риск развития оксалатного нефролитиаза. У пациентов с СКК с остаточной толстой кишкой следует регулярно проводить анализ суточного выделения оксалатов с мочой. Если их уровень остается высоким, несмотря на низкооксалатную диету, в пищу добавляют кальций, часто в виде цитрата кальция, чтобы связать оксалаты и предотвратить их всасывание в толстой кишке. Цитрат кальция может снижать риск образования камней в почках лучше, чем другие формы кальция – например, карбонат. Некоторые клинические рекомендации также рассматривают возможность снижения потребления жиров в рационе для уменьшения стеатореи и гипероксалатурии, но это не является общепринятой практикой, так как снижает потребление энергии через рот и вкусовые качества рациона, что может помешать отлучению от ПП в период адаптации кишечника. Пациентам с клиническими проявлениями нарушения ассимиляции углеводов, такими как вздутие живота и диарея, обычно рекомендовано соблюдать диету с низким содержанием лактозы [13, 15, 16].

Большинству пациентов могут быть полезны полуэлементные (олигомерные) энтеральные диеты (Нутрикомп Ликвид Пептид, Пептамен, Нутриэн Элементаль и др.), разработанные специально для пациентов с мальабсорбцией и мальдигестией. Эти готовые жидкие или порошкообразные формулы могут применяться в виде сипинга или обогащения уже готовых блюд. Напротив, полимерные (полисубстратные) энтеральные смеси в зондовом варианте или в виде сипинга закономерно переносятся плохо и усиливают диарею.

Всем пациентам с хронической КН вследствие синдрома КН требуется тщательный контроль и восполнение дефицита многих микронутриентов. Особенно актуален риск развития дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). Поэтому пациентам, не получающим регулярно витамины в растворах для ПП, может быть рекомендован прием поливитаминов, которые обычно поддерживают уровни жирорастворимых витаминов, за исключением витамина D, для которого часто требуется дополнительный прием высоких доз [17]. Пациенты, перенесшие массивную резекцию подвздошной кишки, нуждаются в пожизненном парентеральном введении витамина B₁₂ – цианокоболамина, который обычно назначается в виде внутримышечных инъекций курсом один раз в месяц. У пациентов с обильной диареей и (или) хроническим раневым процессом может потребоваться дополнительная дотация цинка. Регулярный контроль уровня калия, кальция, фосфора и железа позволяет определить необходимость дополнительного введения этих микронутриентов [18, 19].

D-лактатацидоз – редкое неврологическое осложнение СКК, которое может привести к изменению психического статуса, нарушению речи, снижению уровня сознания, вплоть до комы. Симптомы часто возникают после приема углеводов, которые затем ферментируются

бактериями толстой кишки, что приводит к выработке D-лактата, который всасывается в кровь, что приводит к развитию метаболического ацидоза и неврологическим нарушениям. Диагностика D-лактатацидоза может быть сложной, поэтому всегда нужно помнить о вероятности развития такого осложнения. Рутинные лабораторные тесты предназначены для определения уровня L-лактата в сыворотке крови. Поэтому для измерения концентрации D-лактата требуется специальный тест. Лечение D-лактатацидоза заключается в назначении антибиотиков, обладающих активностью в отношении бактерий, продуцирующих D-лактат, включая метронидазол, ванкомицин, неомицин, клиндамицин и тетрациклин. Пациенты также должны контролировать и нередко ограничивать потребление углеводов. Другие виды лечебных мероприятий включают инфузионную терапию, внутривенное введение бикарбоната натрия и добавление тиамин в острый период [20].

РЕГИДРАТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Растворы для пероральной регидратации

Считается, что в нормальных условиях ЖКТ человека может перерабатывать 8–10 л жидкости в день из различных источников, включая пероральный прием и кишечную секрецию. Резекция кишечника может привести к значительным проблемам с балансом жидкости и электролитов. Действительно, пациенты с СКК подвержены высокому риску развития нарушений баланса жидкости и электролитов как после первичной резекции кишечника, так и в хроническом периоде заболевания. Если не осуществлять тщательный мониторинг и не проводить соответствующее лечение, могут возникнуть дальнейшие осложнения, включая дегидратацию, выраженную общую слабость, изменение психического статуса, прогрессирующую потерю массы тела, нефролитиаз и хроническое повреждение почек.

Реальная анатомия основных отделов ЖКТ после операции – важнейший фактор, который необходимо учитывать, поскольку длина и расположение оставшейся тощей и подвздошной кишки, а также наличие непрерывной толстой кишки могут кардинальным образом влиять на всасывание питательных веществ и жидкости в кишечнике. Учитывая важную роль толстой кишки в абсорбции жидкости, пациенты с концевой еюностомой особенно подвержены осложнениям, связанным с обезвоживанием и электролитным дисбалансом. Эти пациенты нередко теряют больше жидкости, чем принимают через рот. У них также формируются большие потери натрия и других электролитов с калом, что в сочетании с дегидратацией способствует возникновению разнообразных электролитных нарушений, которые нередко трудно поддаются коррекции [21, 22].

Реальный гидробаланс можно объективно оценить с помощью контроля диуреза и содержания натрия в моче. Диурез более 1 л/сут и концентрация натрия в моче более 20 ммоль/л свидетельствуют о том, что пациент получает адекватную водную нагрузку. Для пациентов с СКК, имеющих концевую энтеростому в виде остатка тощей кишки, среднесуточный объем потерь по стоме более 1–1,2 л/сут

ассоциируется с повышенным риском дегидратации. Выраженность жажды может быть еще одним клиническим показателем состояния объема циркулирующей крови. Это может происходить даже при потреблении большого количества жидкости, особенно если ее тип не соответствует по электролитному балансу, тоничности и осмолярности. Потери жидкости и электролитов через стому или вследствие диареи могут быть обусловлены и диетическими нарушениями, например, при употреблении молочных продуктов (лактоза), сахарозы и (или) жиров. Необходимо помнить, что в каждом литре кишечного отделяемого содержится около 100 ммоль натрия и 15 ммоль калия.

В основе эффективного применения пероральных регидратационных растворов лежит так называемая натриево-глюкозная котранспортная система тощей кишки, которая обеспечивает пассивное всасывание воды и электролитов в проксимальном отделе тонкого кишечника. Пациенты с концевой энтеростомой могут получить наибольшую пользу от использования растворов для пероральной регидратации [23–25]. Из-за региональных особенностей во взаимоотношениях кишечника с водой и натрием пациенты с СКК с КН без толстой кишки, как правило, теряют больше воды и натрия из стомы, чем принимают через рот. У таких пациентов в большинстве случаев остаток тощей кишки составляет менее 100 см, а ее суточная производительность может быть более 4 л. Поэтому формально жидкость через рот следует давать для компенсации всех потерь и поддержания суточного диуреза не менее 1 л.

Поскольку глюкоза в просвете кишечника стимулирует всасывание натрия через тонкую кишку, за которым следуют анионы и вода, содержание натрия и глюкозы в пероральных жидкостях является важнейшим фактором, поскольку несбалансированные растворы только усугубляют потери жидкости. Пероральный прием гипотонических (например, вода, чай, кофе, алкоголь) и гипертонических (например, фруктовые соки и газированные напитки) растворов с низким содержанием натрия должен быть ограничен, чтобы уменьшить объем потерь кишечного отделяемого. Основное заблуждение заключается в том, что пациенты должны пить большое количество воды. Такой подход, как правило, приводит к увеличению объема потерь по стоме и создает порочный круг, еще больше усугубляющий нарушение баланса воды и электролитов. Обычная вода только усиливает дефицит натрия и калия [26]. Именно по этой причине лучше всего использовать специальные глюкозо-электролитные растворы для пероральной регидратации, которые способствуют улучшению всасывания макро- и микронутриентов и уменьшению секреции. Напротив, большинство пациентов с СКК с КН и сохраненной толстой кишкой обычно могут поддерживать адекватную гидратацию гипотоническими жидкостями.

Коммерчески приготовленные растворы для пероральной регидратации на сегодняшний день вполне доступны. Так, солевой энтеральный раствор (СЭР) является одним из наиболее сбалансированных по составу вариантов пероральной регидратации, содержит не только натрий, калий и хлор, как большая часть препаратов этой группы, но и кальций, магний, фосфаты, сульфаты. СЭР был разработан

в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского. Особенностью этого раствора является то, что по катионно-анионному составу и значению pH он идентичен химусу начального отдела тонкой кишки человека. Поэтому применение СЭР может благоприятно воздействовать как на моторно-эвакуаторную, так и на всасывающую функцию кишечника. Патогенетически важно, что кислая среда СЭР подавляет рост в кишке условно-патогенной и патогенной флоры, что особенно важно у пациентов с эпизодами или высоким риском развития СИБР. Растворы для пероральной регидратации оптимально употреблять по 200–250 мл через 30–40 мин после приема пищи, что способствует снижению вероятности развития диареи. В тех случаях когда пероральная регидратация малоэффективна, прибегают к внутривенному введению сбалансированных растворов кристаллоидов – Стерофундин изотонический, Рингера ацетат, Плазма-Лит 148, Йоностерил и др. [27–30].

ДОМАШНЕЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Для большинства пациентов с тяжелой формой СКК ПП является краеугольным камнем поддерживающей терапии. Пациенты, которым требуется длительное ПП, не могут находиться в стационаре бесконечно долго, поэтому они рано или поздно, но переходят на ДПП, когда их общее состояние становится более стабильным.

В мировой практике существует разнообразная трактовка показаний к ДПП. Так, в Великобритании основными показаниями являются болезнь Крона, острая мезентериальная ишемия и хирургические осложнения абдоминальной патологии. В то же время в США и Японии доминирующим показанием для ДПП являются злокачественные новообразования, составляющие около 40% от общего числа случаев ДПП. В Канаде более 90% случаев использования ДПП приходится на СКК с КН (32%), онкологические процессы (38%) и хирургические осложнения (30%) [31, 32].

Как правило, пациенты с СКК с КН начинают получать ПП в стационаре в связи с необходимостью корректировать расстройства белково-энергетического обмена в послеоперационном периоде или ввиду развития метаболических осложнений. У более стабильных пациентов, не подверженных риску развития рефидинг-синдрома, ПП может быть начато на дому при доступности методов адекватного клинического наблюдения и лабораторного мониторинга.

Для ДПП наиболее удобны так называемые контейнеры «все в одном» – Нутрифлекс Липид, Кабивен, СМОФКабивен, Оликлиномель. После смешивания камер с аминокислотами, жирами и глюкозой в раствор добавляются микроэлементы и витамины. Электролиты добавляются на основе рекомендуемого суточного потребления и корректируются с учетом индивидуальных потребностей, в том числе потеря. Микроэлементы, жир- и водорастворимые витамины доступны в виде коммерческих составов. Непосредственно перед введением в контейнер с ПП могут добавляться дополнительные лекарственные средства, в том числе инсулин, антагонисты H_2 -рецепторов, гепарин и октреотид.

В зависимости от клинической ситуации и риска развития рефидинг-синдрома ПП начинают вводить в полном

объеме или частично, а затем титруют до достижения целевых показателей по белковой и калорической нагрузке. После того как пациент становится более стабильным на подобранной схеме ПП и инфузионной терапии, начинается подготовка к переходу на ДПП. Решается целый ряд вопросов по обеспечению длительного сосудистого доступа, цикличности ПП и методу инфузии, а также обучению пациента и его родственников основным правилам и методам ПП и инфузии в домашних условиях. Также обсуждаются логистические проблемы по возвращению пациента домой [33–35].

ДПП необходимо вводить через катетер, установленный в центральной вене. Варианты венозного доступа включают периферически вводимые центральные катетеры (PICCO), туннелированные подкожные катетеры или подкожно имплантируемые венозные порты. Выбор доступа часто зависит от пациента и навыков медицинского персонала лечебного учреждения. Линии PICCO легче всего устанавливать и удалять, но они имеют более высокую частоту локальных осложнений и могут быть выбором доступа в ситуациях, когда ДПП требуется менее чем на 3–6 мес. Порты могут быть предпочтительнее по косметическим соображениям, но требуют регулярного прокола кожи специальной иглой. Независимо от типа катетера предпочтение отдается однопросветным из-за меньшего риска развития инфекций кровотока [36, 37].

Время инфузии ПП обычно можно сократить до 12–15 ч в зависимости от общего объема и переносимости пациентом. Более длительная инфузия обычно требуется пожилым, пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также при большом общем объеме трансфузии, например, во время первой фазы адаптации кишечника после операции, когда высоки желудочно-кишечные потери. Целесообразно первые и последние 30 мин каждого цикла инфузии постепенно увеличивать и, соответственно, уменьшать скорость введения ПП, чтобы минимизировать метаболические нарушения, такие как гипергликемия и (или) электролитный дисбаланс [33].

Частота (каждый день, через день, 3–4 раза в неделю) введения ДПП определяется как потерями через ЖКТ, так и индивидуальными потребностями в энергии, жидкости и электролитах. Вначале пациенты получают ежедневные инфузии с постепенным сокращением количества дней по мере переносимости. В зависимости от локальной клинической практики и доступа к услугам по уходу на дому пациенты могут полностью отвечать за введение ДПП либо им может быть оказана определенная помощь специалистами дневного стационара, стационара на дому или персоналом выездной паллиативной службы. Обучение пациентов и лиц, осуществляющих уход, как в процессе старта ДПП, так и на постоянной основе является важным компонентом успешного и безопасного ДПП [38]. Обучение пациента, его родственников или ухаживающих следует проводить в несколько этапов. Пациенты выписываются домой только после того, как они или их родственники смогут продемонстрировать самостоятельное владение всеми аспектами проведения ДПП, что включает правильное хранение пакетов с раствором ПП, методы и технику

введения лекарств, витаминов и микроэлементов, эксплуатацию и устранение неисправностей инфузионного насоса, а также подключение инфузионной системы к дозирующему устройству и отключение от нее. Пациенты также должны получить специальные инструкции по уходу за центральным сосудистым устройством и доступу к нему.

Хроническая КН потенциально обратима, поскольку 20–40% пациентов, которым требуется ДПП, в конечном счете могут отлучиться от ПП. Следовательно, проведение ДПП требует постоянного внимания к индивидуальным потребностям в питании, а также в жидкости и электролитах с оперативной корректировкой при изменении клинического состояния. Процесс отмены ПП сложен и индивидуален для каждого пациента. В случае СКК после обширной резекции кишечника отказ от ПП может происходить постепенно, по мере адаптации кишечника [39].

Постоянная зависимость от ПП характерна для пациентов с остатком:

- тонкой кишки 100 см или менее с концевой энтеростомией;
- тощей кишки 65 см и менее с тощекишечным анастомозом;
- тонкой кишки 35 см и менее с еюноколоноанастомозом [35].

Более 90% пациентов, которых не удается отлучить от ПП в течение 2 лет после операции, остаются зависимыми от инфузионной терапии. Длительное ДПП ассоциируется со снижением качества жизни и сопоставимо с таковым у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. К основным факторам, связанным со снижением качества жизни при СКК с КН, относят более молодой возраст, наркотическую и алкогольную зависимость, большее количество инфузий в неделю. Напротив, у пациентов с тяжелой недостаточностью питания ДПП ассоциируется с улучшением качества жизни. Технологические достижения, такие как портативные дозирующие устройства, а не насосы, установленные на стойке, также способствуют улучшению качества жизни пациента. Выживаемость пациентов на ДПП, как правило, определяется основным заболеванием. Неблагоприятный клинический исход, связанный непосредственно с осложнениями ДПП, встречается достаточно редко. О несостоятельности или низкой эффективности ДПП следует думать, когда у пациентов наблюдается прогрессирующая печеночная недостаточность, обусловленная ПП, потеря центрального венозного доступа (тромбоз двух центральных вен и более), частые ангиогенные инфекции, частые эпизоды тяжелой дегидратации, несмотря на регулярно проводимое ДПП и дополнительную внутривенную инфузионную терапию. В таких случаях показана трансплантация кишечника [40–43].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакологическая терапия является неотъемлемым дополнением к диетическим мерам, а ее принципы основаны на противодействии физиологическим, функциональным и анатомическим изменениям, возникающим на фоне СКК.

Лоперамид используется для замедления моторики кишечника и увеличения времени транзита для улучшения

всасывания нутриентов. Связываясь с опиоидными рецепторами кишечной стенки, он снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, замедляет пассаж содержимого кишечника, уменьшает потери жидкости и электролитов. Антисекреторная терапия с помощью H_2 -блокаторов или ингибиторов протонной помпы наиболее важна в первые 6 мес. после резекции для борьбы с желудочной гиперсекрецией и, как следствие, диареей [23]. У пациентов с тяжелыми потерями жидкости, не поддающимися фармакотерапии лоперамидом и внутривенными ингибиторами протонной помпы, может быть использован аналог соматостатина октреотид. Он может эффективно уменьшить массивные энтеральные потери жидкости, однако его применение должно быть отложено все-таки для наиболее рефрактерных клинических ситуаций, так как этот препарат, ингибируя действие нескольких важных гормонов кишечной трубки, может нарушить процессы кишечной адаптации [44–46]. Антимикробные средства, такие как фторхинолоны, нифуроксазид, рифаксимин, метронидазол, применяются у пациентов с подозрением на СИБР или его клинические проявления, как правило, курсами по 7–10 дней [29].

Новейшее дополнение к фармакологическому лечению СКК с КН представляет собой аналог GLP-2 тедуглутид. Это трофический гормон, секретируемый L-клетками слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника в ответ на присутствие питательных веществ в просвете кишечника. Он повышает способность кишечника всасывать питательные вещества, содействуя пролиферации клеток кишечных крипт, подавляя апоптоз энтероцитов и желудочную секрецию, уменьшая подвижность тонкого кишечника и увеличивая мезентериальный кровоток [47]. Эндогенный GLP-2 имеет средний период полувыведения из организма 7 мин, в то время как тедуглутид за счет модификации аминокислотной цепочки демонстрирует средний период полувыведения около 2 ч у здоровых людей и около 1,3 ч – у пациентов с СКК с КН. Тедуглутид – аналог GLP-2, одобренный для лечения пациентов в возрасте от 1 года с СКК, которые зависят от ПП¹. Тедуглутид был одобрен в США (2013) и Европе (2014) для лечения взрослых пациентов с СКК и КН после того, как в целом ряде исследований было показано, что он может снижать потребность пациента в ПП [48, 49]. Связь между снижением объема ПП и регрессом проявлений синдрома КН, связанным с СКК, была показана у 63–67% пациентов [48, 50–52]. Клиническая безопасность и эффективность подкожного введения тедуглутида 0,05 мг/кг/сут у взрослых пациентов были продемонстрированы в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Study of Teduglutide Effectiveness in PN-dependent SBS Subjects (STEPS) (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00798967) 30 и его следующих этапов (STEPS-2 [NCT00930644] 31 и STEPS-3 [NCT01560403]) [53–55].

В контролируемых клинических исследованиях и реальных условиях было зарегистрировано несколько конечных точек абсолютного снижения объема ПП:

¹ GATTEX (teduglutide) for injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval: 2012. Available at: https://www.shirecontent.com/PI/PDFS/Gattex_USA_ENG.pdf.

например, литры в неделю или более 20% от исходного уровня. В соответствии с результатами контролируемых клинических исследований абсолютный объем ПП значительно уменьшился через год с момента начала лечения [56, 57]. Клинические исследования показывают, что лечение тедуглутидом не следует начинать до тех пор, пока не будет обоснованно считаться, что состояние пациента стабильно после периода послеоперационной адаптации кишечника, который обычно наступает через 6–12 мес. после последней резекции кишечника [58, 59].

Для оценки наличия у пациента с СКК с КН показаний к назначению тедуглутида следует оценить целый ряд факторов:

- текущее клиническое состояние и пострезекционную анатомию ЖКТ;
- состояние нутритивного статуса и гидробаланса;
- качество жизни;
- возможность перорального питания;
- объем, качество и длительность ПП и инфузионной терапии;
- настоящие клинические проявления синдрома КН;
- осложнения, включая инфекции кровотока, нефролитиаз, холестаза, остеопению;
- индивидуальные потребности пациента;
- психосоциальные особенности, образ жизни;
- сопутствующую патологию [60, 61].

В процессе лечения тедуглутидом необходимо в динамике оценивать следующие показатели:

- общее состояние пациента, динамика массы тела и нутритивного статуса;
- уровень перорального питания и гидратации;
- гидробаланс с учетом объема внутривенной, пероральной водной нагрузки и всех имеющихся потерь;
- гемоглобин, гематокрит, сывороточные уровни глюкозы, общего белка, альбумина, натрия, калия, хлора, кальция, магния, фосфора, бикарбоната, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, а также значения протромбинового индекса, международного нормализованного отношения;
- наличие полипов и оценка пострезекционной анатомии ЖКТ: колоноскопия, гастроскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости (после 1 года фармакотерапии);
- течение всех сопутствующих заболеваний [62].

МОНИТОРИНГ

Ведение пациентов с СКК с КН требует регулярного клинического и лабораторного контроля. Для проведения первичного осмотра пациента с СКК используются чек-листы (рисунки). Пациенты посещают многопрофильный стационар сначала 1 раз в месяц, затем – реже. Лечащий врач оценивает клинические симптомы, гидробаланс и степень дегидратации, основные витальные показатели, а также основные маркеры нутритивного статуса, включая массу тела, индекс массы тела и признаки белково-энергетической недостаточности. Кроме того, осуществляется наблюдение за пациентами на предмет потенциальных осложнений,

связанных с ПП, таких как инфицирование центральной венозной линии, гепатопатия, нефролитиаз, остеопороз. Периодически схема ПП корректируется с учетом динамики клинических проявлений СКК с КН, а также результатов лабораторных исследований.

Частота лабораторного мониторинга в целом основывается на решениях лечащего врача. После начала применения ПП электролиты, включая Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , HCO_3^- , а также функцию почек и уровень глюкозы в крови следует измерять часто, до достижения стабильности, а затем – через регулярные промежутки времени. Первоначально целесообразно определять эти показатели каждые 1–2 нед., затем – ежемесячно, а после достижения периода стабильности – каждые 3 мес. Кроме того, каждые 3 мес. измеряются печеночные ферменты, билирубин, альбумин, Mg^{2+} , Ca^{2+} и фосфаты, а также триглицериды, общий анализ крови и общий анализ мочи. Измерение микроэлементов, включая уровень железа, витамина B_{12} и D, а также международного нормализованного отношения проводится 1 раз в 6 мес. или чаще у стабильных пациентов в зависимости от клинической ситуации. Плотность костной ткани следует определять на исходном уровне и затем – в динамике 1 раз в 6–12 мес. [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с СКК с КН является сложной задачей, поскольку их популяция крайне неоднородна. Поэтому лечение должно быть максимально персонализированным,

● **Рисунок.** Пример чек-листа для проведения первичного осмотра пациента с синдромом короткой кишки

● **Figure.** Example of an initial physical exam checklist for a patient with short bowel syndrome

Дата _____	
Синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью	
Чек-лист	
ФИО _____	Возраст _____
Выполнена операция: _____ Дата _____	
Рост _____	Масса тела _____ КМТ _____
Потеря массы тела после операции _____	
Жалобы _____	
Диета _____	
Заболелания питания _____	
Парентеральное питание _____	
Инфузионная терапия _____	
Ферменты _____	
Прочие фарм. препараты _____	
-	
Гемоглобин _____	Лейкоциты _____ Лимфоциты _____
Калий _____ Натрий _____ Хлор _____	Кальций _____ Фосфор _____
Билирубин _____ АСТ _____ АЛТ _____	ГГТП _____ Мочевина _____
Креатинин _____ Глюкоза _____	ДР-белок _____ Альбумин _____ Железо _____
Копрограмма _____	

учитывающим большое количество анатомических, функциональных, психосоциальных факторов. Длительное ПП и инфузионная терапия могут быть связаны со специфическими осложнениями и побочными реакциями. Кроме того, необходимо учитывать снижение качества жизни пациента и достаточно высокие затраты на лечение. Очевидно, что основной целью ведения пациента с СКК с КН должно быть снижение зависимости от ПП и достижение той или иной степени энтеральной автономии. Даже при отсутствии полного отлучения сокращение частоты и объемов ПП может быть полезным. Проведение адекватной нутритивной поддержки и сбалансированной регидратации

сразу после массивной резекции кишечника может способствовать полноценной адаптации кишечника. Включение тедуглутита в программу фармакотерапии клинически целесообразно для снижения зависимости от ПП и улучшения качества жизни в соответствии с показаниями и с учетом всех необходимых условий. Ведение пациентов с СКК с КН является сложным длительным процессом и требует проведения тщательного динамического клинико-лабораторного мониторинга.



Поступила / Received 28.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2024

Принята в печать / Accepted 13.09.2024

Список литературы / References

1. Аверьянова ЮВ, Батыршин ИМ, Демко АЕ, Иванова ГЕ, Ивашкин ВТ, Костюченко ЛН и др. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(1):60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>.
2. Averyanova YuV, Baturshin IM, Demko AE, Ivanova GE, Ivashkin VT, Kostyuchenko LN et al. Clinical Recommendations of the Northwest Society for Enteral and Parenteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitation Therapists of Russia and Russian Transplantation Society on Diagnosis and Treatment of Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(1):60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>.
3. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):173–185. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.011>.
4. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying. *Gut*. 1996;39(2):267–272. <https://doi.org/10.1136/gut.39.2.267>.
5. Parrish CR, DiBaise JK. Managing the Adult Patient With Short Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(10):600–608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718176/>.
6. Massironi S, Cavalloli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: current status and future perspectives. *Dig Liver Dis*. 2020;52(3):253–261. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.013>.
7. Pape UF, Maasberg S, Pascher A. Pharmacological strategies to enhance adaptation in intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(2):147–152. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000296>.
8. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl.):23S–31S. <https://doi.org/10.1177/0148607114525210>.
9. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutroun-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1043–1050. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70388-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70388-4).
10. DiBaise JK, Parrish CR, Thompson JS (eds.). *Short Bowel Syndrome: Practical Approach to Management*. Boca Raton: CRC Press; 2016. 458 p. <https://doi.org/10.1201/b20188>.
11. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1–45. <https://doi.org/10.1086/599376>.
12. Leiberman D, Stevenson RP, Banu FW, Gerasimidis K, McKee RF. The incidence and management of complications of venous access in home parenteral nutrition (HPN): A 19 year longitudinal cohort series. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;37:34–43. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.025>.
13. Johnson E, Vu L, Matarese LE. Bacteria, Bones, and Stones: Managing Complications of Short Bowel Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):454–466. <https://doi.org/10.1002/ncp.10113>.
14. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(9):1200–1208. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.05.001>.
15. Lakkanani S, Seth D, Khokhar I, Touza M, Dacosta TJ. Concise review on short bowel syndrome: Etiology, pathophysiology, and management. *World J Clin Cases*. 2022;10(31):11273–11282. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11273>.
16. Rudziński M, Ławiński M, Gradowski Ł, Antoniewicz AA, Stodkowski M, Bedyńska S et al. Kidney stones are common in patients with short-bowel syndrome receiving long-term parenteral nutrition: A predictive model for urolithiasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(3):671–677. <https://doi.org/10.1002/jpen.2133>.
17. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55(4 Suppl.):iv1–12. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108>.
18. Kumar PR, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Prevalence of vitamin D deficiency and response to oral vitamin D supplementation in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(4):463–469. <https://doi.org/10.1177/0148607111416483>.
19. Uzzan M, Kirchgessner J, Poupon J, Corcos O, Pingetot I, Joly F. Antioxidant trace elements serum levels in long-term parenteral nutrition (PN): Prevalence and infectious risk associated with deficiencies, a retrospective study from a tertiary home-PN center. *Clin Nutr*. 2017;36(3):812–817. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.008>.
20. Btaiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long-term home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(6):736–747. <https://doi.org/10.1177/0148607111413902>.
21. Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(6):634–645. <https://doi.org/10.1177/0115426505020006634>.
22. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(2):161–170. <https://doi.org/10.1177/0148607112469818>.
23. Parrish CR, DiBaise JK. Short Bowel Syndrome in Adults – Part 3. Hydrating the Adult Patient with Short Bowel Syndrome. *Pract Gastroenterol*. 2015;39(2):10–18. Available at: https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2014/06/Parrish_Feb_15.pdf.
24. Baker ML, Williams RN, Nightingale JM. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis*. 2011;13(2):191–197. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02107.x>.
25. Arenas Villafraña JJ, Abilés J, Moreno G, Tortajada Goitia B, Utrilla Navarro P, Gándara Adán N. Ostomías de alto débito: detección y abordaje. *Nutr Hosp*. 2014;30(6):1391–1396. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.6.7894>.
26. Chan LN, Limketkai BN. Electrolyte and acid-base disturbances. In: DiBaise JK, Parrish CR, Thompson JS (eds.). *Short Bowel Syndrome: Practical Approach to Management*. Boca Raton: CRC Press; 2016. pp. 67–80. <https://doi.org/10.1201/b20188>.
27. Iyer K, DiBaise JK, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Short Bowel Syndrome: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2185–2194.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.032>.
28. Лукьянец ОБ, Петрова МВ, Яковлева АВ, Шестопалов АЕ. Роль кишечного лаважа в нормализации функций желудочно-кишечного тракта у пациентов в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм*. 2022;3(3):132–139. <https://doi.org/10.17816/clinutr111148>.
29. Lukyanets OB, Petrova MV, Yakovleva AV, Shestopalov AE. Role of intestinal lavage in the normalization of the functions of the gastrointestinal tract in patients with chronic critical illness. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2022;3(3):132–139. <https://doi.org/10.17816/clinutr111148>.
30. Киселев ВВ, Петриков СС, Жигалова МС, Новиков СВ, Шаврина НВ, Ярцев ПА. Восстановление пропульсивной функции кишечника у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2023;12(2):210–216. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-210-216>.
31. Kiselev VV, Petrikov SS, Zhigalova MS, Novikov SV, Shavrina NV, Yartsev PA. Restoration of Intestinal Propulsion in Patients with Severe Acute Pancreatitis in the Conditions of the Resuscitation and Intensive Care Unit. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2023;12(2):210–216. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-2-210-216>.

29. Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl.):8S–13S. <https://doi.org/10.1177/0148607114520994>.
30. Баранская ЕК, Шульпекова ЮО. Принципы ведения пациентов с синдромом короткого кишечника. *РМЖ*. 2010;(13):789–794. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Principy_vedeniya_pacientov_s_sindromom_korotkogo_kishechnika/. Baranskaya EK, Shulpekova YuO. Principles of managing patients with short bowel syndrome. *RMJ*. 2010;(13):789–794. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Principy_vedeniya_pacientov_s_sindromom_korotkogo_kishechnika/.
31. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):587–603. <https://doi.org/10.1111/apt.12209>.
32. Hortencio TDR, Arendt BM, Teterina A, Jeejeebhoy KN, Gramlich LM, Whittaker JS et al. Changes in Home Parenteral Nutrition Practice Based on the Canadian Home Parenteral Nutrition Patient Registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(5):830–836. <https://doi.org/10.1177/0148607115609289>.
33. Wanten G, Calder PC, Forbes A. Managing adult patients who need home parenteral nutrition. *BMJ*. 2011;342:d1447. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1447>.
34. Duerksen DR, Papineau N, Siemens J, Yaffe C. Peripherally inserted central catheters for parenteral nutrition: a comparison with centrally inserted catheters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(2):85–89. <https://doi.org/10.1177/0148607119902300285>.
35. Mullady DK, O'Keefe SJ. Treatment of intestinal failure: home parenteral nutrition. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(9):492–504. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0580>.
36. Dibb MJ, Abraham A, Chadwick PR, Shaffer JL, Teubner A, Carlson GL, Lal S. Central Venous Catheter Salvage in Home Parenteral Nutrition Catheter-Related Bloodstream Infections: Long-Term Safety and Efficacy Data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(5):699–704. <https://doi.org/10.1177/0148607114549999>.
37. Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R. Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(6):744–779. <https://doi.org/10.1177/0148607113491783>.
38. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. 2009;28(4):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.001>.
39. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2013;32(3):368–374. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.007>.
40. Bering J, DiBaise JK. Short Bowel Syndrome in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(6):876–883. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001763>.
41. Chan LN, Parrish CR, DiBaise JK. Short Bowel Syndrome in Adults – Part 4A A Guide to Front Line Drugs Used in the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Pract Gastroenterol*. 2015;39(3):28–43. Available at: <https://practicalgastro.com/2015/03/06/short-bowel-syndrome-in-adults-part-4a-a-guide-to-front-line-drugs-used-in-the-treatment-of-short-bowel-syndrome/>.
42. Davila J, Konrad D. Metabolic Complications of Home Parenteral Nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(6):753–768. <https://doi.org/10.1177/0884533617735089>.
43. Gompelman M, Paus C, Bond A, Akkermans RP, Bleeker-Rovers CP, Lal S, Wanten GJA. Comparing success rates in central venous catheter salvage for catheter-related bloodstream infections in adult patients on home parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):1173–1188. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab164>.
44. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl.):38S–44S. <https://doi.org/10.1177/0148607113520618>.
45. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2013;32(3):368–374. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.007>.
46. De Vries FEE, Reeskamp LF, van Ruler O, van Arum I, Kuin W, Dijkstra G et al. Systematic review: pharmacotherapy for high-output enterostomies or enteral fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):266–273. <https://doi.org/10.1111/apt.14136>.
47. Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Demchishyn L, Toney K, Sigalek DL. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(3):G431–438. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00242.2004>.
48. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902–914. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.218271>.
49. Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:561–583. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170317>.
50. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):159–171. <https://doi.org/10.1177/1756283X11436318>.
51. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):815–823.E3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.029>.
52. Gondolesi GE, Doeyo M, Echevarria Lic C, Lobos F, Rubio S, Rumbo C et al. Results of Surgical and Medical Rehabilitation for Adult Patients With Type III Intestinal Failure in a Comprehensive Unit Today: Building a New Model to Predict Parenteral Nutrition Interdependency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(4):703–713. <https://doi.org/10.1002/jpen.1686>.
53. Seidner DL, Fujioka K, Boullata JJ, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(4):520–527. <https://doi.org/10.1002/ncp.10092>.
54. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJ et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473–1481.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.007>.
55. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(2):e142. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.69>.
56. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Gastroenterology*. 2018;154(4):874–885. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.023>.
57. Seidner DL, Gabe SM, Lee HM, Olivier C, Jeppesen PB. Enteral Autonomy and Days Off Parenteral Support With Teduglutide Treatment for Short Bowel Syndrome in the STEPS Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(4):697–702. <https://doi.org/10.1002/jpen.1687>.
58. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B et al. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1745–1755. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.030>.
59. Seidner DL, Schwartz LK, Winkler MF, Jeejeebhoy K, Boullata JJ, Tappenden KA. Increased intestinal absorption in the era of teduglutide and its impact on management strategies in patients with short bowel syndrome-associated intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(2):201–211. <https://doi.org/10.1177/0148607112472906>.
60. Pironi L, Sasdelli AS, Venerito FM, Musio A, Pazzeschi C, Guidetti M. Candidacy of adult patients with short bowel syndrome for treatment with glucagon-like peptide-2 analogues: A systematic analysis of a single centre cohort. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4065–4074. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.011>.
61. Pironi L. Translation of Evidence Into Practice With Teduglutide in the Management of Adults With Intestinal Failure due to Short-Bowel Syndrome: A Review of Recent Literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(6):968–978. <https://doi.org/10.1002/jpen.1757>.
62. Pironi L, Allard JP, Joly F, Genestier E, Pape UF. Use of teduglutide in adults with short bowel syndrome-associated intestinal failure. *Nutr Clin Pract*. 2024;39(1):141–153. <https://doi.org/10.1002/ncp.11015>.
63. Klek S, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Pietka M, Pisarska M, Pedziwiatr M. Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: Results after 5 y of home parenteral nutrition. *Nutrition*. 2021;82:111029. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111029>.

Информация об авторе:

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; inl230970@gmail.com

Information about the author:

Ilya N. Leyderman, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; inl230970@gmail.com

Применение тофацитиниба в лечении язвенного колита: реальная клиническая практика и перспективы

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

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

Резюме

Распространение в мире язвенного колита, иммуновоспалительного заболевания, характеризующегося язвенно-деструктивными процессами в слизистой оболочке толстой кишки, продолжает расти, особенно в развитых странах, приводя к инвалидности и смерти. Ключевую роль в патогенезе играют цитокины – белки, выделяемые активизированными иммунными клетками, которые влияют на активность, дифференциацию или пролиферацию других клеток. Повышение эффективности медикаментозной терапии язвенного колита в настоящее время связано с добавлением к традиционной терапии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных иммуносупрессоров ингибиторов янус-киназы (тофацитиниб). По сравнению с ГИБП тофацитиниб имеет ряд преимуществ, включая его пероральный прием, быстрое начало действия, быстрое выведение и отсутствие иммуногенности. Тофацитиниб был одобрен FDA в 2012 г. для лечения ревматоидного артрита, в 2017 г. – для лечения псориазического артрита, а в мае 2018 г. – для лечения язвенного колита. В настоящее время тофацитиниб занимает важное место в Федеральных клинических рекомендациях по язвенному колиту 2024 г. В информационных базах Pubmed и Scopus был проведен поиск статей, посвященных применению тофацитиниба при язвенном колите, опубликованных в текущем десятилетии, с акцентом на публикации последнего года и публикации, не вошедшие в ранее опубликованные отечественные обзоры. Найденные исследования подтверждают эффективность применения тофацитиниба в лечении язвенного колита среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в различных географических регионах. В ряде исследований отмечена фармакоэкономическая эффективность тофацитиниба по сравнению с ГИБП. В действующих клинических рекомендациях по язвенному колиту для детского возраста тофацитиниб не представлен, однако целый ряд исследований свидетельствует о перспективах его интеграции в педиатрические протоколы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, ингибитор янус-киназы, тофацитиниб, генерик

Для цитирования: Трухан ДИ. Применение тофацитиниба в лечении язвенного колита: реальная клиническая практика и перспективы. *Медицинский совет.* 2024;18(15):200–208. <https://doi.org/10.21518/ms2024-344>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib in the treatment of ulceral colitis: real-world clinical practice and prospects

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

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

Abstract

Ulcerative colitis is an immune-inflammatory disease characterized by ulcerative-destructive processes in the colon mucosa. Cytokines, proteins secreted by activated immune cells that affect the activity, differentiation, or proliferation of other cells, play a key role in pathogenesis. Improving the effectiveness of drug therapy for ulcerative colitis is currently associated with the addition of genetically engineered biological drugs (GEBD) and targeted immunosuppressants, Janus kinase inhibitors (tofacitinib), to traditional therapy. Compared with GEBD, tofacitinib has a number of advantages, including its oral administration, rapid onset of action, rapid elimination, and lack of immunogenicity. Tofacitinib was approved by the FDA in 2012 for the treatment of rheumatoid arthritis and in 2017 for the treatment of psoriatic arthritis, and in May 2018 for the treatment of ulcerative colitis. Currently, tofacitinib occupies an important place in the Federal Clinical Guidelines for Ulcerative Colitis of 2024. The Pubmed and Scopus databases were searched for articles on the use of tofacitinib in ulcerative colitis published in the current decade, with an emphasis on publications of the last year and publications not included in previously published domestic reviews. The studies found confirm the effectiveness of tofacitinib in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in patients in various geographic regions. A number of studies have noted the pharmacoeconomic effectiveness of tofacitinib compared to GEBD. Tofacitinib is not presented in the current clinical guidelines for ulcerative colitis for children, but a number of studies indicate the prospects for its integration into pediatric protocols.

Keywords: rheumatoid arthritis, treatment, janus kinase inhibitor, tofacitinib, generic

For citation: Trukhan DI. Tofacitinib in the treatment of ulceral colitis: real-world clinical practice and prospects. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-344>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с эрозивно-геморрагическими и язвенно-деструктивными изменениями слизистой прямой и ободочной кишки, прогрессирующим течением и осложнениями (сужение, перфорация, кровотечения, сепсис и др.) [1]. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер [2]. Этиология ЯК не установлена, в его развитии предполагается сочетание нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры и влияние факторов окружающей среды [1, 2].

Ключевую роль в патогенезе играют цитокины – белки, выделяемые активизированными иммунными клетками, которые влияют на активность, дифференциацию или пролиферацию других клеток [1]. Результатом взаимного влияния генетических и предрасполагающих факторов является активация различных субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов 1-, 2-, 17-го типов и регуляторных Т-лимфоцитов на разных этапах воспаления, что ведет к гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкинов 1, 12, 17, 23 (ИЛ 1, ИЛ 12, ИЛ 17, ИЛ 23) и др. и молекул клеточной адгезии. Вследствие этих нарушений формируется воспалительная лимфоплазмозитарная инфильтрация и деструкция слизистой оболочки толстой кишки с характерными для ЯК макроскопическими изменениями [2].

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Повышение эффективности медикаментозной терапии ЯК в настоящее время связано с добавлением к уже традиционной терапии производных 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системных глюкокортикостероидов (ГКС) и традиционных иммуносупрессантов (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных иммуносупрессоров (ТИС) [2, 3]. К ГИБП относятся моноклональные антитела, прежде всего к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и к другим антигенам (ведолизумаб, устекинумаб), и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ингибирующие активность янус-киназы (тофацитиниб, упадацитиниб), которые назначаются в виде таблеток, но по действию они близки к ГИБП.

В систематическом обзоре метаанализов (31 метаанализ) международной группы ученых [4] показано, что все четыре биологические препарата (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб) и тофацитиниб превосходили плацебо по эффективности. Аналогичные данные получены в систематическом обзоре с сетевым метаанализом [5] рандомизированных плацебо-контролируемых или прямых исследований, оценивающих тофацитиниб

и биологические препараты в качестве индукционной и/или поддерживающей терапии при умеренном и тяжелом ЯК. По сравнению с ГИБП тофацитиниб явно обладает несколькими уникальными характеристиками и интересными преимуществами, включая его пероральный прием, быстрое начало действия, быстрое выведение и отсутствие иммуногенности [6].

Ингибиторы янус-киназы

Одним из наиболее интересных направлений терапии ЯК представляется использование модулирования внутриклеточных сигнальных путей. Если ГИБП воздействуют преимущественно на цитокины, их рецепторы или другие биологически активные молекулы, находящиеся снаружи или на поверхности клеток, то внутриклеточные сигнальные пути связаны с передачей сигнала через цитоплазму клетки к ее ядру [7, 8].

Разработан новый класс противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, представляющих собой низкомолекулярные (<1 кДа) химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Их точка приложения – киназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов. Янус-киназы (JAK – Janus kinase) получили свое название благодаря наличию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображениям древнеримского бога Януса, представляют собой семейство внутриклеточных, нерецепторных тирозинкиназ, которые трансдуцируют цитокин-опосредованные сигналы через путь JAK-STAT [9]. JAK являются частью внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящей из янус-киназ и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) [10].

Уникальный механизм действия ингибиторов JAK заключается в обратимом подавлении сигнализации широкого спектра провоспалительных цитокинов, что обеспечивают быстрый и стабильный эффект при различных фенотипах и эндотипах иммуновоспалительных заболеваний за счет влияния на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе их развития [9–11]. Использование ингибиторов JAK является новым подходом в терапии воспалительных заболеваний с иммунной основой [12].

Сигнальный путь JAK-STAT представляет собой цепь взаимодействий между белками в клетке и участвует в таких процессах, как иммунитет, деление клеток, гибель клеток и образование опухолей. Этот путь передает информацию от химических сигналов вне клетки к ядру клетки, что приводит к активации генов в процессе транскрипции. Нарушение передачи сигналов JAK-STAT может привести к различным заболеваниям, прежде всего к иммунным [13]. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Ферменты из группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором JAK фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки, где

самостоятельно или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином [14]. Таким образом, посредством сигнального пути JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки. В целом их функция заключается в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов и обеспечении ответа на эти сигналы функциональной активации клеток-мишеней – пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и др. [15]. Молекулярные механизмы действия ингибиторов JAK подробно описаны в обзорах [8, 16–18]. В целом они заключаются в модуляции внутриклеточной сигнализации более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, которые, связываясь с клеточными цитокиновыми рецепторами типов I и II, интегрированными с молекулами сигнального пути JAK-STAT, принимают участие в поляризации T- и B-клеточного иммунного ответа, развитии воспаления, клеточной пролиферации, адипогенезе и контроле гемопоэза.

ТОФАЦИТИНИБ (ТОФА)

ТОФА – низкомолекулярное вещество, пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладает химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1, -2, -3 и в меньшей степени тирозинкиназу 2 [19]. В тех клетках, где JAK передают сигнал парами, тофациитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с JAK3 и/или JAK1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары JAK2. Ингибирование JAK1 и JAK3 под действием тофациитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 7, ИЛ 9, ИЛ 15 и ИЛ 21. Тем самым обеспечивается прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы; сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки и биологические эффекты цитокина не осуществляются. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации и пролиферации лимфоцитов, их функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование JAK1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и гамма-интерферон [19, 20].

ТОФА был одобрен FDA в 2012 г. для лечения ревматоидного артрита и в 2017 г. – для лечения псориатического артрита [20–22]. Ингибитор JAK ТОФА в текущем десятилетии достойно отметил 10-летний юбилей применения в клинической ревматологической практике [22–24].

В мае 2018 г. FDA¹ [25] одобрило ТОФА для лечения взрослых пациентов в США с умеренно или сильно

активным ЯК. В пресс-релизе отмечено, что доказательства с высокой степенью достоверности предполагают, что ТОФА превосходит плацебо в индукции клинической и эндоскопической ремиссии на 52-й нед. у участников с умеренным и тяжелым ЯК, у которых был клинический ответ после восьми недель индукционного лечения ТОФА (10 мг два раза в день) или плацебо. Доказательства с высокой степенью достоверности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска побочных эффектов при приеме ТОФА по сравнению с плацебо² [25]. В последующем ТОФА был включен в международные и национальные рекомендации по лечению язвенного колита [25–28]. Эффективность ТОФА при лечении ЯК средней и тяжелой степени отмечена в отечественных обзорах [3, 29–31] и исследованиях [32–35].

В Федеральных клинических рекомендациях 2024 г. [2] ТОФА упоминается 56 раз, уступая по частоте лишь инфликсимабу (57), и чаще, чем другие ГИБП, – ведолизумаб (44), голимумаб (20), адалимумаб (31) и ингибитор JAK упадацитиниб (34). В соответствии с клиническими рекомендациями применение ТОФА у взрослых пациентов показано при левостороннем и тотальном ЯК (среднетяжелая атака) в следующих ситуациях: 1) для достижения ремиссии пациентам при отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 нед. в виде индукционного (инициирующего) курса и поддерживающей терапии. Для ТОФА 8-недельный индукционный (инициирующий) курс в дозе 10 мг x 2 раза в сутки, затем 5 мг x 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии. Пациентам при эффективности индукционного курса ТОФА рекомендуется проводить противорецидивную терапию в соответствии с инструкцией по применению в течение как минимум 2 лет для поддержания ремиссии; 2) для достижения ремиссии при первичной неэффективности или потере ответа на любой из ингибиторов ФНО-α – смена терапии на ТОФА для достижения ремиссии; 3) при потере ответа на ингибиторы ФНО-α в 1-й линии терапии (рецидив ЯК на фоне ранее достигнутой ремиссии); 4) при потере ответа на ведолизумаб или устекинумаб; 5) при рецидиве, возникшем на фоне поддерживающей терапии азатиоприном или меркаптопуринном; 6) при потере ответа на ТОФА в стандартной дозе 10 мг в день – оптимизация терапии до 20 мг в день [2].

При левостороннем и тотальном ЯК (тяжелая атака) применение ТОФА показано: 1) при развитии стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни или тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, в качестве «терапии спасения» на фоне сохраняющегося лечения ГКС, т. е. усиление консервативной терапии, которая проводится ТОФА (20 мг/сут в рамках индукционного курса в течение 8 нед.); 2) при невозможности назначения инфликсимаба (допустимо назначение ТОФА с учетом скорости достижения эффекта). При сверхтяжелом ЯК любой протяженности назначение ТОФА показано в случае стероидорезистентности, если нет непосредственной угрозы жизни пациента или

¹ FDA approves new treatment for moderately to severely active ulcerative colitis*. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 2018-05-30. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-moderately-severely-active-ulcerative-colitis>.

² FDA approves new treatment for moderately to severely active ulcerative colitis*. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 2018-05-30. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-moderately-severely-active-ulcerative-colitis>.

развития тяжелых осложнений, требующих немедленно-го оперативного вмешательства, данной группе пациентов в качестве терапии «второй линии» – ТОФА 20 мг/сут в рамках индукционного курса в течение 8 нед. В случае достижения ремиссии на ТОФА рекомендуется продолжить поддерживающую терапию ТОФА в дозе 10 мг/сут [2].

ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ТОФАЦИНИБУ

Международная программа клинической оценки эффективности ТОФА включала в себя 3 исследования 3-й фазы: OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain, а также долгосрочное расширенное исследование OCTAVE Open. Полученные в этих исследованиях результаты подробно освещены в отечественных обзорах [3, 29, 30].

В информационных базах Pubmed и Scopus был проведен поиск статей, посвященных применению ТОФА при ЯК, опубликованных в текущем десятилетии, с акцентом на публикации последнего года и публикации, не вошедшие в опубликованные обзоры.

Эффективность и значение ингибиторов JAK в современной терапии ЯК отмечается в испанском [36] и итальянском [37] метаанализах реальных наблюдательных исследований, британском обзоре [38], в индийском экспертном консенсусе [39], в проспективном многоцентровом американском реальном регистре ответа на ТОФА при ЯК [40].

Целью ретроспективного международного многоцентрового совместного исследования [41] было изучение эффективности и безопасности ТОФА при умеренном и тяжелом ЯК, остром тяжелом ЯК (ASUC). Полученные результаты показали, что ТОФА эффективен при обоих изученных показаниях. Лечение ТОФА привело к высоким показателям ремиссии без стероидов в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Более высокая исходная активность заболевания и предыдущие биологические терапии снижали эффективность ТОФА. Никаких новых сигналов побочных эффектов не обнаружено.

При оценке многоцентрового опыта [42] индийскими гастроэнтерологами отмечено, что ТОФА высокоэффективен при первичном применении у пациентов с умеренно тяжелым ЯК, ранее не имевшим биологических методов лечения.

В рандомизированном контролируемом исследовании [43] при остром тяжелом язвенном колите (TACOS) сочетание ТОФА и ГКС улучшило ответ на лечение и снизило потребность в неотложной терапии. В проспективном открытом рандомизированном пилотном исследовании (ORCHID) у пациентов с умеренно активным ЯК не было выявлено различий в эффективности и безопасности ТОФА и в сравнении с пероральным преднизолоном для индукции ремиссии через 8 нед. [44]. Серьезных побочных эффектов или основных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании ТОФА не наблюдалось.

В ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного в Национальной системе здравоохранения по делам ветеранов США [45], авторы оценили эффективность лечения ЯК у пожилых (≥ 65) и молодых (< 65)

пациентов, которым была начата терапия ТОФА. Среди 158 пациентов (53 пожилых, 105 молодых) эффективность ТОФА через 12 мес. составила 50,94% у пожилых и 33,33% – у молодых ($P = 0,032$). В американском исследовании [46] проведена оценка снижения дозы ТОФА у пациентов с умеренной и тяжелой формой ЯК. Среди 162 пациентов 52% продолжили прием 10 мг два раза в день, а 48% прошли деэскалацию дозы до 5 мг два раза в день. Кумулятивные показатели обострения ЯК за 12 мес. были схожи у пациентов с деэскалацией дозы и без нее (56% против 58%; $P = 0,81$). К возможным факторам, связанным с рецидивом ЯК после деэскалации дозы, включали продолжительность индукционного курса менее 16 нед. и наличие активной эндоскопической картины через 6 мес. после начала. В американо-израильском проспективном исследовании [47] ТОФА продемонстрировал эффективность в качестве препарата выбора для лечения умеренного и тяжелого ЯК, а ультразвуковое исследование кишечника, проведенное на 8-й нед., точно дифференцировало ответ на лечение от отсутствия ответа.

В ретроспективном неинтервенционном многоцентровом (23 финских центра) исследовании (FinToFUC) ТОФА оказался эффективным в достижении клинической ремиссии без ГКС у трети пациентов, ранее получавших терапию ГТБП, в течение одного года. Большинство пациентов, находящихся в ремиссии на 16-й нед., также находились в ремиссии в течение одного года [48].

В японском исследовании [49] оценивалась эффективность и безопасность лечения ТОФА у азиатских пациентов с ЯК. Показатели клинического ответа и ремиссии составили 66,3% и 50,5% на 8-й нед. и 47,1% и 43,5% – на 48-й нед. соответственно. Общий кумулятивный показатель клинической ремиссии составил 61,7% на 48-й нед., а история использования препаратов против ФНО- α не имела никакого влияния ($P = 0,25$). В индийском исследовании [50] отмечено, что эффективность ТОФА в индукции и поддержании клинической ремиссии была выше у пациентов с язвенным проктитом по сравнению с левосторонним колитом и панколитом. Клиническая ремиссия была достигнута соответственно у 47, 24 и 43% пациентов на 8-й нед., у 56, 37 и 56% пациентов – на 16-й нед. и у 59, 38 и 24% пациентов – на 48-й нед. В многоцентровом (17 центров) когортном французском исследовании (GETAID) у пациентов с язвенным проктитом, рефрактерным к анти-ФНО- α [51], после назначения ТОФА достигли ремиссии без стероидов и клинического ответа 42,9% и 60,0% пациентов соответственно. Через 1 год показатели клинической ремиссии без стероидов и клинического ответа составили 39,4% и 45,5% соответственно, а 51,2% продолжали лечение ТОФА. Авторы считают, что ТОФА может стать вариантом выбора терапии для пациентов с рефрактерной формой язвенного проктита.

Во франко-бельгийском ретроспективном многоцентровом когортном исследовании [52] отмечено, что ТОФА индуцировал гистологическую ремиссию у одной четверти пациентов с ЯК, у которых ранее была неэффективной терапия анти-ФНО- α и/или ведолизумабом после индукции ремиссии (длительной или нет).

Таким образом, исследования последнего года подтверждают эффективность применения ТОФА в лечении ЯК среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в различных географических регионах.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

В аргентинском систематическом обзоре и метаанализе [53] рассматривалась безопасность ингибиторов JAK у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника или другими иммуопосредованными заболеваниями. Авторы обнаружили только повышенный риск заражения опоясывающим герпесом (относительный риск [ОР] 1,57; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 1,04–2,37) среди пациентов с иммуопосредованными заболеваниями, лечившихся ингибиторами JAK. Общая смертность не увеличилась у пациентов, получавших ингибиторы JAK, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или активный компаратор (ОР 0,72; 95% ДИ 0,40–1,28).

В анализе безопасности ТОФА при ЯК по результатам завершенной глобальной программы клинических исследований с применением препарата в течение 9,2 года [54, 55], проведенных международной группой ученых, отмечено, что опоясывающий герпес и серьезные оппортунистические инфекции являются единственными событиями, частота которых превышает символический порог 1 на 100 пациенто-лет (что означает 10%-ный риск при 10-летнем воздействии), и что профиль безопасности существенно не меняется при длительном воздействии (до 9 лет).

У большинства из 1 157 пациентов, получавших ТОФА в исследовательской программе UC OCTAVE [56], был низкий исходный 10-летний риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD). Серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (MACE) были более частыми у пациентов с предшествующим ASCVD и более высоким исходным сердечно-сосудистым риском (CV). Этот анализ показывает потенциальные связи между исходным риском CV и MACE у пациентов с ЯК, что предполагает необходимость индивидуальной оценки возможного сердечно-сосудистого риска в клинической практике.

В итальянском многоцентровом наблюдательном исследовании TOFA-UC [57] отмечено, что ТОФА безопасен и эффективен у пациентов с ЯК, в т. ч. у тех, у кого в анамнезе были многочисленные неудачи при применении биологической терапии. В другом итальянском многоцентровом исследовании [58], наблюдая за взрослыми пациентами с умеренно тяжелым ЯК, начавшими принимать ТОФА после неудачи анти-ФНО-α в течение 52-недельного периода, ТОФА оказался эффективным средством профилактики колэктомии и индукции клинической и эндоскопической ремиссии на 52-й нед. с хорошим профилем безопасности. Только 10,3% пациентам была выполнена колэктомия. Нежелательные явления у 3,4% пациентов привели к отмене ТОФА.

В многоцентровом ретроспективном наблюдательном исследовании (TOFA-roSTOP) у пациентов с ЯК,

перенесших тотальную колэктомию по поводу фармако-резистентного заболевания [59], предоперационное лечение ТОФА продемонстрировало послеоперационный профиль безопасности, сопоставимый с биологическими препаратами у пациентов с ЯК, перенесших колэктомию.

В отечественном обзоре, посвященном безопасности ТОФА в ревматологии, отмечено, что при применении ТОФА в длительные сроки отмечается устойчивый эффект без нарастания риска нежелательных явлений [60].

Японский анализ фармакоэкономической эффективности ТОФА [61], по сравнению с биологическими препаратами (ведолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и устекинумаб) у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени тяжести, ранее не получавших биологические препараты, показал, что схема лечения с ТОФА является экономически эффективной альтернативой биологическим препаратам для пациентов с ЯК средней и тяжелой степени. С точки зрения Национальной службы здравоохранения Испании [62], ТОФА может стать доминирующим методом лечения (менее затратным и более эффективным) по сравнению с ведолизумабом, с соответствующей экономией затрат и аналогичным приростом индекса QALY (Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество). Аналогичные результаты приводят и греческие исследователи [63]: ТОФА был оценен ими как доминирующий по сравнению со всеми препаратами сравнения (инфликсимабом (оригинал), ведолизумабом, инфликсимабом (биоаналог) и голимумабом).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

В действующих клинических рекомендациях по ЯК для детского возраста ТОФА не представлен [64]. Международной группой [65] проведен анализ ретроспективного многоцентрового опыта (16 педиатрических центров) применения ТОФА при язвенном колите у детей (101 ребенок), который оказался эффективен по меньшей мере у 16% пациентов с высокорекрефрактерным ЯК к 8-й нед. Нежелательные явления были незначительными и во многом соответствовали данным по взрослым пациентам. Исследователи из Колумбии [66] изучили серию случаев детей с ЯК, получавших лечение ТОФА в индукционной фазе в течение 8 нед., а затем поддерживающую терапию в период с ноября 2021 г. по февраль 2023 г. Авторы отметили эффективность и безопасность ТОФА у педиатрических пациентов. В контексте тяжелого острого ЯК ТОФА может играть роль потенциальной спасательной терапии благодаря своему быстрому действию.

Канадские гастроэнтерологи [67] провели ретроспективный обзор своих медицинских электронных записей детей с острым тяжелым ЯК (ASC) и отметили, что реакция на ТОФА была быстрой и эффективной у детей, страдающих от ASC, а профиль безопасности ТОФА, по-видимому, сопоставим или лучше, чем у других доступных методов лечения. Авторы считают, что в будущем ТОФА следует интегрировать в педиатрические протоколы [67].

Безопасность и эффективность тофацитиниба при болезни Крона (БК) изучались в двух исследованиях II фазы у пациентов с БК средней и тяжелой степени тяжести, при этом не было выявлено никаких новых нежелательных явлений, но и не было выявлено существенной разницы с плацебо в первичной конечной точке эффективности клинического ответа, хотя были получены доказательства незначительного эффекта лечения [68]. Однако ретроспективные анализы и более мелкие исследования наблюдали клинический и биологический ответ на ТОФА у пациентов с БК [69]. Таким образом, возможность применения ТОФА при БК остается перспективным направлением и требует дальнейшего изучения [30, 70].

В период пандемии COVID-19 установлено, что ТОФА и другие ингибиторы JAK могут привести к улучшению клинического исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и являются безопасным средством при лечении COVID-19 [24, 71]. Так, в греческом метаанализе рандомизированных клинических исследований показано, что лечение ингибитором JAK, по сравнению с контролем, привело к значительному снижению риска смерти от COVID-19 на 43%, а также к значительному снижению риска начала искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации – на 36% [72].

ВЫБОР ПРЕПАРАТА ТОФАЦИТИНИБА

Проблема выбора оригинального или генерического препарата во многом искусственно создана фармацевтическими компаниями и является одним из инструментов фармацевтического маркетинга продвижения лекарственных препаратов. В начале XXI в. фармацевтические компании – производители оригинального препарата резко негативно отзывались о качестве генерических препаратов, а сегодня они не стесняются производить одновременно, наряду с оригинальным, генерические препараты с тем же МНН [73]. В отечественные клинические рекомендации по ЯК [2] впервые внесено положение о биосимилярах – биологических лекарственных средствах, содержащих версию активного вещества уже разрешенного оригинального биологического лекарственного средства (эталонного препарата) [74]. Отмечено, что применение биосимиляров (биоаналогов) снижает экономическую нагрузку на систему здравоохранения и тем самым значительно расширяет возможности использования и доступность ГИБП. ЕССО (Европейская организация по изучению ВЗК) в 2017 г. декларировала позицию по использованию биосимиляров (биоаналогов) при ВЗК, в которой подчеркивается, что после регистрации биосимиляр

считается таким же эффективным препаратом, как и оригинальный продукт, а для оценки его долговременной эффективности и безопасности требуются большие наблюдательные исследования [75]. В систематическом обзоре (90 исследований, 14 225 пациентов) отмечено, что в подавляющем большинстве исследований, проведенных при 14 различных иммуновоспалительных заболеваниях, не наблюдалось различий в безопасности, эффективности или иммуногенности между оригинальными препаратами и соответствующими биосимилярами, что свидетельствует о сохранении хорошего профиля «польза – риск» при переходе с оригинального препарата на биосимиляр [76].

Для лекарств с малым молекулярным весом на протяжении многих лет развивалась надежная система регулирования. Эта система гарантирует высокое и постоянное качество генерических лекарств. Фармацевтическая эквивалентность и оценка биоэквивалентности являются столпами этой системы [77]. В 2022 г. в Российской Федерации компания «АксельФарм» зарегистрировала генерик тофацитиниба³. Регистрация препарата была проведена после сравнения фармакокинетики и биоэквивалентности 5 мг тофацитиниба (ООО «АксельФарм», Россия) с 5 мг оригинального препарата в рамках открытого рандомизированного перекрестного клинического исследования (протокол ТОФА-AXEL-2021)⁴. Эффективность генерического препарата отмечена в обзоре [3], посвященном актуальным вопросам лечения ЯК, и клинических наблюдениях при ревматоидном артрите [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тофацитиниб в лечении среднетяжелого и тяжелого ЯК занимает важное место в отечественных клинических рекомендациях [2]. Клинические исследования текущего десятилетия подтверждают его эффективность и безопасность. Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного генерика тофацитиниба компании «АксельФарм» повышает доступность эффективной и безопасной терапии ЯК и ряда других иммуновоспалительных заболеваний.



Поступила / Received 25.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.08.2024

Принята в печать / Accepted 14.08.2024

³ Регистрационное удостоверение №ЛП-№(001513)-(ПФ-РУ), форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 5 и 10 мг. Режим доступа: <https://axelpharm.ru/upload/iblock/b4a/kkxkni0ogq9k8eecghzw8iggykg1gazq.pdf>.

⁴ Отчет о результатах клинического исследования. Протокол ТОФА-AXEL-2021 «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (ООО «АксельФарм», Россия) и Яквинус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг («Пфайзер Инк», США)». 2021. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestrklinicheskikh-issledovaniy/289-08.06.2021.html>.

Список литературы / References

1. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 222 с.
2. Абдуганиева ДИ, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации*. М.; 2024. 130 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_2.
3. Гриневич ВБ, Першко АМ, Волга НВ, Иванюк ЕС, Селиверстов ПВ. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2023;17(23):149–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.
4. Grinevich VB, Pershko AM, Volga NB, Ivanyuk ES, Seliverstov PV. Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;17(23):149–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>.
5. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(10):1285–1303. <https://doi.org/10.1177/2050640619883566>.

5. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454–465. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>.
6. Magro F, Estevinho MM. Is tofacitinib a game-changing drug for ulcerative colitis? *United European Gastroenterol J.* 2020;8(7):755–763. <https://doi.org/10.1177/2050640620935732>.
7. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):173–182. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.7>.
8. O'Shea JJ, Holland SM, Straudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(2):161–170. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1202117>.
9. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023–5038. <https://doi.org/10.1021/jm401490p>.
10. Roskoski Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders. *Pharmacol Res.* 2022;183:106362. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106362>.
11. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8–16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8–16 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-8-16>.
12. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(1):39–48. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.012>.
13. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* 2020;80:106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>.
14. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18(4):374–384. <https://doi.org/10.1038/ni.3691>.
15. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521–546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>.
16. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet.* 2021;398(10302):803–816. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00438-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00438-4).
17. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayama S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: A mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(3):133–145. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00726-8>.
18. Fortelny N, Farlik M, Fife V, Gorki AD, Lassnig C, Maurer B et al. JAK-STAT signaling maintains homeostasis in T cells and macrophages. *Nat Immunol.* 2024;25(5):847–859. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01804-1>.
19. Padda IS, Bhatt R, Parmar M. Tofacitinib. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283514>.
20. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209–221. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
21. Каратеев ДЕ. Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: реальность и перспективы. *Медицинский совет.* 2013;(12):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-12-90-96>.
Karateyev DE. Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: reality and prospects. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(12):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-12-90-96>.
22. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1615–1627. <https://doi.org/10.1002/eji.202048922>.
23. Liu C, Kieleyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ. A decade of JAK inhibitors: What have we learned and what may be the future? *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(12):2166–2178. <https://doi.org/10.1002/art.41906>.
24. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):131–148. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-131-148>.
Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):131–148 (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-131-148>.
25. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1–s106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>.
26. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450–1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>.
27. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis – NICE guidance. *Frontline Gastroenterol.* 2020;12(2):133–136. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2020-101502>.
28. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, Peyrin-Biroulet L. French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.018>.
29. Шапина МВ, Халиф ИЛ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы). *Колонпроктология.* 2018;(3):94–102. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102>.
Khalif IL, Shapina MV. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis (review). *Kolonproktologia.* 2018;(3):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-94-102>.
30. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):8–108. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000155>.
Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(2):8–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000155>.
31. Мордасова ВИ, Копылова ДВ, Добросотских ГВ. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(39):80–86. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-80-86>.
Mordasova VI, Kopylova DV, Dobrosotских GV. Management of patients with ulcerative colitis who did not respond to anti-tnf treatment. 2021;17(39):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-80-86>.
32. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Бакулин ИГ, Васильева ОВ, Веселов АВ и др. Опыт применения тофацитиниба в терапии язвенного колита в условиях реальной клинической практики. *Колонпроктология.* 2019;18(4):86–99. <https://doi.org/10.33878/2307-3586-2019-18-4-86-99>.
Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, Bakulin IG, Vasilyeva OV, Veselov AV et al. Experience of tofacitinib using in therapy of ulcerative colitis in real clinical practice. *Kolonproktologia.* 2019;18(4):86–99 (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2307-3586-2019-18-4-86-99>.
33. Князев ОВ, Шкурко ТВ, Каграманова АВ, Лишинская АА, Бордин ДС, Парфенов АИ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степеней в реальной клинической практике: открытое наблюдательное проспективное исследование. *Фарматека.* 2020;27(2):38–44. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
Knyazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Bordin DS, Parfyonov AI. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: an open observational prospective study. *Farmateka.* 2020;27(2):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.2.38-44>.
34. Подольская ДВ, Шапина МВ, Баранова ТА, Тишаева ИА, Александров ТЛ, Князев ОВ, Нанаева БА. Эффективность тофацитиниба в качестве «терапии спасения» у пациентов с язвенным колитом тяжелой степени. *Колонпроктология.* 2021;20(3):43–50. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>.
Podolskaya DV, Shapina MV, Baranova TA, Tishaeva IA, Alexandrov AL, Knyazev OV, Nanaeva BA. Efficacy of tofacitinib as a "rescue therapy" in patients with severe ulcerative colitis. *Kolonproktologia.* 2021;20(3):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-43-50>.
35. Князев ОВ, Каграманова АВ, Лишинская АА, Ли ИА, Подольская ДВ, Шкурко ТВ и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите средней и тяжелой степени в реальной клинической практике: три года наблюдения. *Медицинский совет.* 2021;(15):20–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.
Knyazev OV, Kagramanova AV, Lishchinskaya AA, Li IA, Podolskaya DV, Shkurko TV et al. Efficacy and safety of tofacitinib in moderate and severe ulcerative colitis in real clinical practice: three years of observation. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(15):20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-20-29>.
36. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(1):32–40. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab011>.

37. Macaluso FS, Maida M, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and safety of tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: A single-arm meta-analysis of observational studies. *Dig Liver Dis.* 2022;54(2):183–191. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.04.018>.
38. Honap S, Agorogianni A, Colwill MJ, Mehta SK, Donovan F, Pollok R et al. JAK inhibitors for inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterol.* 2023;15(1):59–69. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2023-102400>.
39. Banerjee R, Sharma V, Patel R, Jena A, Pal P, Raghunathan N et al. Tofacitinib use in ulcerative colitis: An expert consensus for day-to-day clinical practice. *Indian J Gastroenterol.* 2024;43(1):22–35. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01507-9>.
40. Herfarth HH, Afzali A, Fischer M, Hudesman D, Abdalla M, McCabe R et al. Clinical Long-Term Outcomes of Patient-Reported Outcomes in the Prospective Real-World Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis Registry. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(3):e00669. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000669>.
41. Resál T, Bacsur P, Keresztes C, Bálint A, Bor R, Fábrián A et al. Real-Life Efficacy of Tofacitinib in Various Situations in Ulcerative Colitis: A Retrospective Worldwide Multicenter Collaborative Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(5):768–779. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad135>.
42. Giri S, Bhrugumalla S, Kamuni A, Mishra D, Pati GK, Agrawal D et al. Upfront tofacitinib in patients with biological-naïve ulcerative colitis – An Indian multicentric experience. *Indian J Gastroenterol.* 2024;43(1):237–243. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01434-9>.
43. Singh A, Goyal MK, Midha V, Mahajan R, Kaur K, Gupta YK et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis (TACOS): A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(7):1365–1372. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002635>.
44. Singh A, Midha V, Kaur K, Mahajan R, Singh D, Kaur R et al. Tofacitinib Versus Oral Prednisolone for Induction of Remission in Moderately Active Ulcerative Colitis: A Prospective, Open-Label, Randomized, Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):300–307. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad153>.
45. Khan N, Sundararajan R, Patel M, Trivedi C, Yang YX. Effectiveness of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: A Nationwide Veterans Administration Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(8):1632–1635. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000002761>.
46. Yu A, Ha NB, Shi B, Cheng YW, Mahadevan U, Beck KR. Real-World Experience With Tofacitinib Dose De-Escalation in Patients With Moderate and Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(12):3115–3124.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.05.001>.
47. Ollech JE, Eran-Banai H, Goren I, Sharar Fischler T, Avni-Biron I, Snir Y et al. Tofacitinib is an effective treatment for moderate to severe ulcerative colitis, and intestinal ultrasound can discriminate response from non-response: a pragmatic prospective real-world study. *Ann Med.* 2024;56(1):2358183. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2358183>.
48. Molander P, Kosunen M, Eronen H, Tillonen J, Käräjämäki A, Heikkinen M et al. Tofacitinib real-world experience in ulcerative colitis in Finland (FinToFUC): a retrospective non-interventional multicenter patient chart data study. *Scand J Gastroenterol.* 2024;59(4):425–432. <https://doi.org/10.1080/00365521.2023.2298361>.
49. Kojima K, Watanabe K, Kawai M, Yagi S, Kaku K, Ikenouchi M et al. Real-world efficacy and safety of tofacitinib treatment in Asian patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2024;30(13):1871–1886. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i13.1871>.
50. Singh A, Mahajan R, Midha V, Kaur K, Singh D, Kaur R et al. Effectiveness of Tofacitinib in Ulcerative Proctitis Compared to Left Sided Colitis and Pancolitis. *Dig Dis Sci.* 2024;69(4):1389–1402. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08276-1>.
51. Uzzan M, Nachury M, Nuzzo A, Amiot A, Caron B, Benezech A et al. Tofacitinib for Patients with Anti-TNF Refractory Ulcerative Proctitis: A Multicenter Cohort Study from the GETAID. *J Crohns Colitis.* 2024;18(3):424–430. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad169>.
52. Vieuejean S, Laharie D, Buisson A, Roblin X, Fumery M, Nancey S et al. Histological healing induced by tofacitinib in ulcerative colitis: A multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2024;56(4):613–621. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.022>.
53. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1554–1573.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001>.
54. Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Ng SC, Lawendy N, Kulisek N et al. Analysis of tofacitinib safety in ulcerative colitis from the completed global clinical developmental program up to 9.2 years of drug exposure. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):793–801. <https://doi.org/10.1002/ueg.212584>.
55. Beaugier L. Safety of tofacitinib in IBD: A tricky puzzle. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):658–659. <https://doi.org/10.1002/ueg.212587>.
56. Schreiber S, Rubin DT, Ng SC, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Modesto I et al. Major Adverse Cardiovascular Events by Baseline Cardiovascular Risk in Patients with Ulcerative Colitis Treated with Tofacitinib: Data from the OCTAVE Clinical Programme. *J Crohns Colitis.* 2023;17(11):1761–1770. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad104>.
57. Macaluso FS, D'Antonio E, Fries W, Viola A, Ksisa O, Cappello M et al. Safety and effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: Data from TOFA-UC, a SN-IBD study. *Dig Liver Dis.* 2024;56(1):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.08.061>.
58. Carvalhas Gabrielli AM, Ferretti F, Monaco CM, Tombetti E, Maconi G, Romeo S et al. Effect of Tofacitinib on One-Year Colectomy Risk in Anti-TNF Refractory Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Italian Study. *Dig Dis Sci.* 2024;69(5):1785–1792. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08394-w>.
59. Dragoni G, Innocenti T, Amiot A, Castiglione F, Melotti L, Festa S et al. Rates of Adverse Events in Patients With Ulcerative Colitis Undergoing Colectomy During Treatment With Tofacitinib vs Biologics: A Multicenter Observational Study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(8):1525–1535. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002676>.
60. Чичасова НВ. Тофацитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении. *Медицинский совет.* 2019;1(1):64–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>. Chichasova NV. Tofacitinib: efficiency and safety in long-term use. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;1(1):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.
61. Kobayashi T, Hoshi M, Yuasa A, Arai S, Ikeda M, Matsuda H et al. Cost-Effectiveness Analysis of Tofacitinib Compared with Biologics in Biologic-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2023;41(5):589–604. <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01254-x>.
62. Taxonera C, de Andrés-Nogales F, García-López S, Sánchez-Guerrero A, Menchén B, Peral C et al. Cost-effectiveness analysis of using innovative therapies for the management of moderate-to-severe ulcerative colitis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(1):73–83. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1880324>.
63. Vellopoulou K, Stefanou G, Tzanetakos K, Boubouchairopoulou N, Nakou M, Gourzoulidis G, Kourlaba G. Cost-effectiveness of tofacitinib for the treatment of moderate to severe active ulcerative colitis in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(3):325–333. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001916>.
64. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Бельмер СВ, Боровик ТЭ и др. *Язвенный колит: клинические рекомендации.* М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/391_2.
65. Ledder O, Dolinger M, Dubinsky MC, Stein R, Vellanki S, Buckok R et al. Tofacitinib in Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;izae112. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae112>.
66. Parra-Izquierdo V, Frías-Ordoñez JS, Cuadros C, Vargas M, Vera Chamorro JF, Romero Sanchez C, Flórez-Sarmiento C. Tofacitinib in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in Colombian pediatric patients: Real world experience. *Gastroenterol Hepatol.* 2024;47(6):574–581. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.09.013>.
67. Costaguta GA, Girard C, Groleau V, Grzywacz K, Dirks MH, Deslandes C. The Role of Tofacitinib in the Treatment of Acute Severe Colitis in Children. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023;7(2):196–203. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwad042>.
68. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017;66(6):1049–1059. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312735>.
69. Fenster M, Alayo QA, Khatiwada A, Wang W, Dimopoulos C, Gutierrez A et al. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Crohn's Disease and IBD-U: A Multicenter Study From the TROPIC Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2207–2209.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.025>.
70. Biemans VB, Verstockt B. Tofacitinib, two-faced Janus in ulcerative colitis and Crohn's disease? *United European Gastroenterol J.* 2020;8(7):753–754. <https://doi.org/10.1177/2050640620942641>.
71. Ортенберг ЭА. Ингибиторы янус-киназ и COVID-19 – место в алгоритмах фармакотерапии. *Лекарственный вестник.* 2021;83(3):21–27. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1632749394-drugs-bulletin-2021-3-3968.pdf>.
72. Patoulas D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021;40(11):4671–4674. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05884-4>.

73. Трухан ДИ. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012;(4):32–36. Режим доступа: <https://www.indap.info/assets/files/indap2.pdf>.
Trukhan DI. Originals and generics: Rebooting in the light of the economic crisis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;(4):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.indap.info/assets/files/indap2.pdf>.
74. Krämer I. Biosimilars. *Ther Umsch*. 2011;68(11):659–666. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000227>.
75. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26–34. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/fjw198>.
76. Cohen H, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–478. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>.
77. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci*. 2015;76:10–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.010>.
78. Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. Тофациитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2024;18(3):139–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.
Bashkova IB, Madyanov IV. Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases). *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(3):139–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Диагностическая ценность лептина для выявления стеатоза печени у женщин с ожирением в постменопаузе

И.А. Булатова^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru
 Т.П. Шевлюкова², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru
 И.Л. Гуляева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ru
 А.А. Соболев^{1,3}, profdobro@gmail.com
 В.С. Шелудько¹, shelvs@rambler.ru

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

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

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

Резюме

Введение. Более половины женщин пострепродуктивного возраста имеют избыточный вес и ожирение, что относит их в группу высокого риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). При абдоминальном типе ожирения развивается дисфункция жировой ткани и нарушение секреции лептина.

Цель. Оценить возможности и диагностические характеристики лептина для определения стеатоза печени у женщин с предожирением и ожирением в раннем периоде постменопаузы.

Материалы и методы. Обследовано 76 женщин в раннем периоде постменопаузы, в т. ч. 63 пациентки с НАЖБП и избыточной массой тела и ожирением в возрасте $50,50 \pm 2,16$ лет и 13 практически здоровых женщин в возрасте $49,29 \pm 2,64$ лет, которым проводилось ультразвуковое исследование печени, расчет индекса HSI (Hepatic Steatosis Index) и определение уровня лептина в крови.

Результаты. Абдоминальный тип ожирения был выявлен у 84% пациенток, гиноидный тип имели 16%, индекс массы тела в среднем составил $33,5 \pm 1,3$ кг/м². По данным ультразвукового исследования и индекса HSI, все пациентки имели стеатоз печени. Уровень лептина у них значимо превышал данные контроля ($p < 0,001$) и прямо коррелировал с выраженностью стеатоза по индексу HSI ($r = 0,321$; $p = 0,010$). Пороговое значение уровня лептина в сыворотке крови пациенток с НАЖБП составило 13 нг/мл при чувствительности и специфичности 90,5 и 92,3% соответственно.

Выводы. Лептин является высокоинформативным маркером НАЖБП у женщин с предожирением и ожирением в раннем периоде постменопаузы, значение которого выше или равно 13 нг/мл позволяет верифицировать стеатоз, менее этого значения – исключать его у данной категории лиц с высокой диагностической эффективностью.

Ключевые слова: печень, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, ожирение, постменопауза, лептин, малоинвазивная диагностика, индекс HSI

Для цитирования: Булатова ИА, Шевлюкова ТП, Гуляева ИЛ, Соболев АА, Шелудько ВС. Диагностическая ценность лептина для выявления стеатоза печени у женщин с ожирением в постменопаузе. *Медицинский совет.* 2024;18(15):210–214. <https://doi.org/10.21518/ms2024-353>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The diagnostic value of leptin for the detection of liver steatosis in postmenopausal obese women

Irina A. Bulatova^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>, bula.1977@mail.ru
 Tatyana P. Shevlyukova², <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>, tata21.01@mail.ru
 Inna L. Gulyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>, pimenova774@yandex.ru
 Alexander A. Sobol^{1,3}, profdobro@gmail.com
 Valery S. Sheludko¹, shelvs@rambler.ru

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

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

³ Clinic of Women's Health; 31, Krasnoflotskaya St., Perm, 614000, Russia

Abstract

Introduction. More than half of post-reproductive age women are overweight and obese, which puts them at high risk of developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In the abdominal type of obesity, adipose tissue dysfunction and impaired leptin secretion develop.

Aim. To evaluate the possibilities and diagnostic characteristics of leptin for the determination of liver steatosis in pre-obese and obese women in the early postmenopausal period.

Materials and methods. 76 women in the early postmenopausal period were examined, including 63 patients with NAFLD and overweight and obesity with an average age of 50.50 ± 2.16 years and 13 practically healthy women with an average age of 49.29 ± 2.64 years, who underwent an ultrasound examination of the liver, calculation of the HSI index (Hepatic Steatosis Index) and determination of the level of leptin in the blood.

Results. Abdominal type of obesity was detected in 84% of patients, the gynoid type was 16%, and the body mass index averaged 33.5 ± 1.3 kg/m². According to the ultrasound examination and the HSI index, all patients had liver steatosis. Their leptin levels significantly exceeded the control data ($p < 0.001$) and directly correlated with the severity of steatosis according to the HSI index ($r = 0.321$; $p = 0.010$). The threshold value of the serum leptin level in patients with NAFLD was 13 ng/ml with sensitivity and specificity of 90.5% and 92.3%, respectively.

Conclusion. Leptin is a highly informative marker of NAFLD in women with pre-obesity and obesity in the early postmenopausal period, the value of which is higher or equal to 13 ng/ml allows to verify steatosis, less than this value – to exclude it in this category of persons with high diagnostic effectiveness.

Keywords: liver, non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, obesity, postmenopause, leptin, minimally invasive diagnosis, HSI index

For citation: Bulatova IA, Shevlyukova TP, Gulyaeva IL, Sobol AA, Sheludko VS. The diagnostic value of leptin for the detection of liver steatosis in postmenopausal obese women. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(15):210–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-353>.

Conflict of interest: the authors declare no interest.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), риск которой увеличивает ожирение более чем в 3,5 раза [1, 2]. Ожирение и избыточный вес имеют более половины женщин пострепродуктивного возраста [3, 4], что относит их в группу высокого риска развития НАЖБП.

В этом контексте гормон лептин, синтезирующийся адипоцитами, играет важную роль в регулировании клеточного метаболизма, липидного и углеводного обменов, энергетического гомеостаза, в контроле воспалительных реакций, а также влиянии на чувствительность к инсулину. Высокие концентрации лептина напрямую связаны с ожирением и развитием метаболических нарушений. Такая многогранная роль лептина делает его весьма ценным и перспективным объектом дальнейших исследований с целью возможностей использования в качестве раннего биомаркера [5–9]. Лептин, секретируемый в пределах референсных значений, оказывает гепатопротективный эффект за счет антистеатогенного действия. Однако при ожирении, особенно абдоминальном типе, увеличивается количество адипоцитов, что приводит к дисфункции жировой ткани, нарушению секреции адипокинов с повышением уровня лептина [10]. Получены данные о ключевой роли лептина в развитии воспаления, окислительном стрессе, апоптозе и ремоделировании тканей [11–16].

При ожирении, помимо гиперлептинемии, в тканях нарушается рецепторная связь лептина и чувствительных к нему рецепторов, формируется лептинорезистентность, что способствует дальнейшему росту массы тела, активации воспаления и усилению процессов фиброза [17–19]. Лептин теряет свою способность контролировать уровень свободных жирных кислот в организме, что приводит к накоплению триглицеридов в печени и активации

механизмов стеатогенеза [20, 21]. При этом, по некоторым данным, структурно-функциональные нарушения со стороны печени нарастают по мере увеличения выраженности ожирения [22]. Исследования показывают, что у пациентов со стеатогепатитом чаще наблюдается гиперлептинемия и низкий уровень рецептора лептина в сравнении с пациентами, страдающими ожирением без стеатоза печени [23].

В последнее время НАЖБП все чаще относят к междисциплинарной проблеме с необходимостью вовлечения специалистов разного профиля с целью выявления пациентов с высоким риском на более ранних стадиях заболевания [24]. Диагностика НАЖБП является непростой задачей, учитывая неспецифичность и ограниченность ее клинических проявлений. Перспективным направлением является разработка предикторов стеатоза для более узких когорт пациентов.

Цель – оценить возможности и диагностические характеристики лептина для определения стеатоза печени у женщин с предожирением и ожирением в раннем периоде постменопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 63 пациентки с НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением в раннем периоде постменопаузы – не позднее 5 лет от прекращения менструального цикла (средний возраст $50,50 \pm 2,16$ лет) – и индексом массы тела (ИМТ) $33,5 \pm 1,3$ кг/м², из которых избыточную массу тела имели 24 (38%) женщины, ожирение 1-й степени – 19 (30%) пациенток, ожирение 2–3-й степени – 20 (32%) женщин. Контрольная группа состояла из 13 практически здоровых женщин в раннем периоде постменопаузы (средний возраст $49,29 \pm 2,64$ лет и ИМТ $22,3 \pm 1,4$ кг/м²). Набор пациенток проводился на базах Клиники эндокринологии

и диабета и Клиники женского здоровья г. Перми. От всех женщин было получено информированное согласие на участие в исследовании. Стеатоз печени определяли с помощью инструментального метода УЗИ и расчетного индекса HSI (Hepatic Steatosis Index) по формуле: $HSI = 8 \times (ALT / AST) + IMT$ (+2, если женщина; +2, если есть диабет). При значении HSI менее 30,0 стеатоз печени исключается, а при значении более 36,0 подтверждается с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% [25]. Сывороточный уровень лептина исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием набора производства Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA (Канада) на анализаторе Stat Fax 2100 (США).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (©Microsoft, 2016 г.) и авторского (©В.С. Шелудько, 2001–2016 гг.) пакета прикладных электронных таблиц Stat-2015 [26]. Количественные признаки представлены в виде $Me (x_j - x_k)$ – медианы и доверительных (95%) интервалов с оценкой достоверности различий (p) с помощью критерия Манна – Уитни (U). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для определения пороговых значений и расчета диагностической точности показателей применялся метод анализа ROC-кривой с оценкой значимости и прогностической способности параметра с помощью показателя площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC), высокие значения которого свидетельствовали о хороших параметрах модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным УЗИ, у всех пациенток с ожирением в постменопаузе были выявлены признаки стеатоза печени. Индекс HSI в группе практически здоровых женщин был менее 30, что свидетельствовало об отсутствии стеатоза печени. В группе пациенток значения этого индекса достоверно превышали данные контроля ($p < 0,001$). Таким образом, инструментальный и расчетный методы выявили стеатоз печени в исследуемой группе пациенток. У всех женщин с ожирением в сравнении с контролем регистрировалась гиперлептинемия ($p < 0,001$) (табл.).

Исследования показывают, что у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом чаще наблюдается высокий уровень лептина и низкий уровень чувствительности рецепторов к лептину в периферических тканях [23, 27]. При оценке характера распределения жира абдоминальный

● **Таблица.** Значения HSI и уровня лептина в исследуемых группах женщин в постменопаузе, $Me (x_j - x_k)$

● **Table.** Values of HSI and leptin levels in the studied groups of postmenopausal women, $Me (x_j - x_k)$

Показатели	Контроль (n = 13)	НАЖБП + ожирение (n = 63)	p
HSI	27,50 (25,60–30,00)	43,1 (40,5–46,2)	$p < 0,001$
Лептин, нг/мл	8,0 (5,2–11)	39,5 (20,3–62)	$p < 0,001$

p – значимость различий.

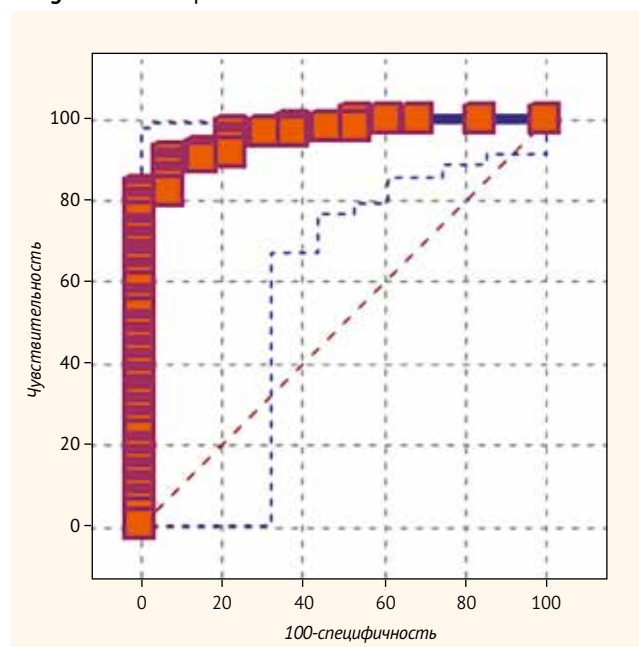
тип ожирения был выявлен у 53 (84%) наших пациенток, гиноидный тип имели 10 женщин (16%). При этом количество лиц с абдоминальным типом ожирения увеличивалось с ростом степени ожирения. Есть данные, что висцеральная жировая ткань в отличие от жировой ткани другой локализации непосредственно сообщается с портальной системой, а ее адипоциты обладают меньшей чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина, что способствует развитию дислипидемии, гиперинсулинемии и ИР, являющихся значимыми механизмами стеатогенеза [20]. Поэтому у пациентов с НАЖБП преобладает абдоминальный тип ожирения, что было продемонстрировано в нашем исследовании.

В своих предыдущих исследованиях мы отмечали, что у пациенток в менопаузе гиперлептинемия была выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Этот показатель позволял дифференцировать начальную и умеренную степень ожирения, коррелировал с ИМТ, атерогенными фракциями липидов и провоспалительными цитокинами, что также подтверждает его значимую роль в стеатогенезе [28, 29].

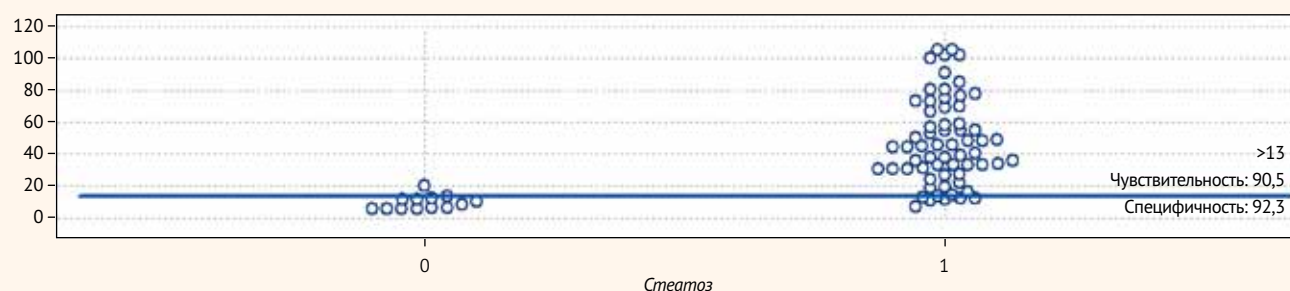
Выраженность стеатоза печени по индексу HSI прямо коррелировала с уровнем лептина ($r = 0,321$; $p = 0,010$). Целью нашего исследования было определить диагностическую ценность лептина для верификации стеатоза печени у женщин с избытком массы тела или ожирением в постменопаузе. Для этого с помощью ROC-анализа была получена кривая, определено пороговое значение и проведен анализ чувствительности и специфичности теста. Значимость лептина для диагностики НАЖБП у пациенток с ожирением в постменопаузе, определенная при помощи ROC-анализа, продемонстрировала следующие результаты (рис. 1): площадь под ROC-кривой составила $0,966 \pm 0,0190$ с 95% ДИ: 0,897–0,994. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

● **Рисунок 1.** ROC-кривая лептина

● **Figure 1.** ROC-leptin curve



● **Рисунок 2.** Пороговое значение лептина
● **Figure 2.** Leptin threshold value



Пороговое значение уровня лептина в сыворотке крови пациенток с НАЖБП в нашем исследовании в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена 0,8278, составило 13 нг/мл (рис. 2).

Диагноз стеатоза печени прогнозировался при значении лептина выше или равно 13 нг/мл при чувствительности и специфичности теста 90,5 и 92,3% соответственно (приоритетная справка о приеме и регистрации заявки №2024113975 от 23.05.2024 г. о выдаче патента на изобретение «Способ диагностики стеатоза печени у женщин с избыточной массой тела или ожирением в постменопаузе»). М. Ливзан и соавт. также предлагают рассматривать феномен гиперлептинемии и лептинорезистентности как предикторы развития и прогрессирования стеатоза у лиц с избытком массы тела [20].

ВЫВОДЫ

Таким образом, лептин является высокоинформативным маркером НАЖБП у женщин с ожирением в раннем периоде постменопаузы. Значение лептина выше или равно 13 нг/мл позволяет верифицировать стеатоз, менее этого значения – исключать его у данной категории лиц с высокой диагностической эффективностью.

Использование предлагаемого малоинвазивного метода обеспечит более раннее выявление стеатоза печени у женщин с предожирением и ожирением в пострепродуктивном периоде, что позволит своевременно начать лечение.

Поступила / Received 26.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2024
Принята в печать / Accepted 30.07.2024

Список литературы / References

- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.03>.
- Lu FB, Hu ED, Xu LM, Chen L, Wu JL, Li H et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(5):491–502. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
- 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;(1):16–22. <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-1-16-22>.
- Sandakova EA, Zhukovskaya IG. Features of the course of the menopausal transition and early postmenopause in women with different types and degrees of obesity. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;(1):16–22. (In Russ.) <http://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-1-16-22>.
- Ливзан МА, Сыровенко МИ, Кролевец ТС. Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(5):310–317. <http://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.) <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-5-9>.
- Чаулин АМ, Григорьева ЮВ. О биологической роли лептина. *Научное обозрение. Биологические науки.* 2021;(1):32–38. <http://doi.org/10.17513/srbs.1222>.
- Chaulin AM, Grigorieva YuV. On the biological role of leptin. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2021;(1):32–38. (In Russ.) <http://doi.org/10.17513/srbs.1222>.
- Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine.* 2019;121:154735. <http://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.154735>.
- Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, Sivaa R, Sivakumar P, Ravichandran K. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;7(3):176–180. http://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_278_16.
- Beyazit F, Ünsal MA. Obesity and insulin resistance are significant predictors of serum leptin levels. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017;18(3):158–159. <http://doi.org/10.4274/jtgga.2017.0027>.
- Матосян КА, Оранская АН, Мкртумян АМ, Гуревич КГ. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18–25 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(5):34–39. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-34-39>.
- Matosyan KA, Oranskaya AN, Mkrtumyan AM, Gurevich KG. Biochemical markers of obesity in people aged 18–25. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(5):34–39. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-34-39>.
- Каде АХ, Чабанец ЕА, Занин СА, Поляков ПП. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома. *Вопросы питания.* 2022;91(1):27–36. <http://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36>.
- Kade AKh, Chabanets EA, Zanin SA, Polyakov PP. Adipose tissue dysfunction (adiposopathy) as the main mechanism of metabolic syndrome. *Voprosy Pitaniia.* 2022;91(1):27–36. (In Russ.) <http://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-27-36>.
- Dong M, Ren J. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):652–658. <http://doi.org/10.2174/138161282004140213160930>.
- Vilarinho-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2338. <http://doi.org/10.3390/ijms25042338>.
- Шевченко ЕА, Потемина ТЕ, Успенский АН. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье.* 2022;12(1):29–37. <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2022.1>.
- Shevchenko EA, Potemina TE, Uspensky AN. The role of adiponectin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health).* 2022;12(1):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2022.1>.
- Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet.* 2016;54(5):565–572. <http://doi.org/10.1007/s10528-016-9751-z>.
- Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):35–46. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015>.
- Мифтахова АМ, Пестерин ЛД, Гуляева ИЛ. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы. *Пермский медицинский журнал.* 2020;37(3):58–65. <http://doi.org/10.17816/pmj37358-65>.
- Miftakhova AM, Pestenin LD, Gulyaeva IL. The role of leptin in the pathogenesis of liver steatosis, steatohepatitis and endothelial dysfunction

- in obesity: a literature review. *Perm Medical Journal*. 2020;37(3):58–65. (In Russ.) <http://doi.org/10.17816/pmj37358-65>.
17. de Git KCG, Peterse C, Beerens S, Luijendijk MCM, van der Plasse G, la Fleur SE, Adan RAH. Is leptin resistance the cause or the consequence of diet-induced obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(8):1445–1457. <http://doi.org/10.1038/s41366-018-0111-4>.
 18. Carter S, Caron A, Richard D, Picard F. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:829–844. <http://doi.org/10.2147/CIA.S36367>.
 19. Чумакова ГА, Отт АВ, Веселовская НГ, Гриценко ОВ, Шенкова НН. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(4):107–110. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-107-110>.
Chumakova GA, From AB, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Shenkova NN. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):107–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-4-107-110>.
 20. Ливзан МА, Лаптева ИВ, Кролевец ТС, Черкащенко НА. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Медицинский совет*. 2015;(13):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-58-63>.
Livzan MA, Lapteva IV, Krolevets TS, Cherkashchenko NA. Leptin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(13):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-58-63>.
 21. Herrick JE, Panza GS, Gollie JM. Leptin, Leptin Soluble Receptor, and the Free Leptin Index following a Diet and Physical Activity Lifestyle Intervention in Obese Males and Females. *J Obes*. 2016;2016:8375828. <http://doi.org/10.1155/2016/8375828>.
 22. Смирнова ЕН, Шулькина СГ. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):30–34. <http://doi.org/10.14341/OMET2017130-34>.
Smirnova E. N., Shulkina SG. The content of leptin, soluble leptin receptors and the free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):30–34. (In Russ.) <http://doi.org/10.14341/OMET2017130-34>.
 23. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, Wakabayashi G. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:164. <http://doi.org/10.3389/fendo.2014.00164>.
 24. Бирюкова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени – актуальная междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2024;18(6):72–80. <https://doi.org/10.21518/ms2024-159>.
Biryukova EV. Nonalcoholic fatty liver disease is an urgent interdisciplinary problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-159>.
 25. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503–508. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>.
 26. Шелудько ВС, Девяткова ГИ. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ). 3-е изд. Саратов: Амрита; 2019. 96 с.
 27. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137–141. <http://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>.
 28. Булатова ИА, Шевлюкова ТП, Гуляева ИЛ, Соболев 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, Shevlyukova 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>.
 29. Булатова ИА, Шекотова 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 liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver disease. *Perm Medical Journal*. 2014;31(2):86–91. (In Russ.) Available at: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/3249>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Булатова
 Написание текста – И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова
 Обзор литературы – Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева
 Сбор и обработка материала – А.А. Соболев
 Статистическая обработка – В.С. Шелудько
 Редактирование – Т.П. Шевлюкова, И.Л. Гуляева
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Булатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina A. Bulatova
 Text development – Irina A. Bulatova, Tatyana P. Shevlyukova
 Literature review – Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
 Collection and processing of material – Alexander A. Sobol
 Statistical processing – Valery S. Sheludko
 Editing – Tatyana P. Shevlyukova, Inna L. Gulyaeva
 Approval of the final version of the article – Irina A. Bulatova

Информация об авторах:

Булатова Ирина Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; bula.1977@mail.ru
Шевлюкова Татьяна Петровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Тюменского государственного медицинского университета; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tata21.01@mail.ru
Гуляева Инна Леонидовна, д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; pimenova774@yandex.ru
Соболев Александр Андреевич, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Клиника женского здоровья; 614000, Россия, Пермь, ул. Краснофлотская, д. 31; profdobro@gmail.com
Шелудько Валерий Степанович, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; shelvs@rambler.ru

Information about the authors:

Irina A. Bulatova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; bula.1977@mail.ru
Tatyana P. Shevlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tata21.01@mail.ru
Inna L. Gulyaeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Physiology, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; pimenova774@yandex.ru
Alexander A. Sobol, General Practitioner, Gastroenterologist, Women's Health Clinic; 31, Krasnoflotskaya, St., Perm, 614000, Russia; profdobro@gmail.com
Valery S. Sheludko, Leading Researcher at the Scientific Laboratory, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; shelvs@rambler.ru

Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта

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

А.Ф. Сулимов, afsulimov@yandex.ru

Л.Ю. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

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

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, являются глобальными заболеваниями XXI в. Пародонтит является 6-м по распространенности заболеванием в мире (среди стоматологической патологии 2-м после кариеса) и первой причиной потери зубов у взрослых. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника связаны с генерализованным характером воспалительной реакции. В клинических рекомендациях в качестве системного проявления болезни Крона и язвенного колита со стороны полости рта описывается только афтозный стоматит. Пародонтит рассматривается как менее репрезентативное неспецифическое оральное проявление воспалительных заболеваний кишечника. Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 15.02.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. Результаты клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной взаимосвязи между болезнью Крона и язвенным колитом с патологией пародонта. Наиболее вероятный механизм связан с изменением микробиоценоза полости рта и дальнейшим изменением микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов, что приводит к нарушению кишечной проницаемости и развитию иммунных реакций, играющих ключевую роль в развитии заболеваний пародонта и воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, пародонтит, пародонтопатические бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, микробиоценоз, ось рот–кишечник

Для цитирования: Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(15):215–223. <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology

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

Anatoly F. Sulimov, afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

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

Abstract

Inflammatory bowel diseases, which include Crohn's disease and ulcerative colitis, are a global disease of the 21st century. Periodontitis is the sixth most common disease in the world (second among dental pathologies after caries) and the leading cause of tooth loss in adults. At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" was formed, within the framework of which the bidirectional connection of periodontal pathology with systemic diseases of the body is considered. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease are associated with the generalized nature of the inflammatory response. In clinical guidelines, only aphthous stomatitis is described as a systemic manifestation of Crohn's disease and ulcerative colitis from the oral cavity. Periodontitis is considered a less representative non-specific oral manifestation of inflammatory bowel disease. We searched the Pubmed and Scopus information databases for articles published before 02/15/2024 that examined the relationship between inflammatory bowel disease and periodontal pathology. The results of clinical studies, their synthesis in systematic reviews and meta-analyses, indicate a bidirectional relationship between Crohn's disease and ulcerative colitis with periodontal pathology. The most likely mechanism is associated with a change in the microbiocenosis of the oral cavity and a further change in the intestinal microbiome due to oral intake of periodontal organisms, which leads to impaired intestinal permeability and the development of immune reactions that play a key role in the development of periodontal diseases and inflammatory bowel diseases.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, periodontitis, periodontopathic bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, microbiome, mouth-gut axis

For citation: Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):215–223. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-373>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются глобальными заболеваниями XXI в. [1, 2]. Самые высокие зарегистрированные значения распространенности ВЗК отмечены в Европе (ЯК – 505 на 100 000 человек; БК – 322 на 100 000 человек) и Северной Америке (ЯК – 249 на 100 000 человек; БК – 319 на 100 000 человек) [3, 4].

Оральные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Внекишечные (системные) проявления ВЗК в части случаев связаны с генерализованным характером воспалительной реакции [2]. В отечественных клинических рекомендациях [5, 6] в качестве системного проявления БК и ЯК со стороны полости рта рассматривается только афтозный стоматит [7]. Однако спектр возможных оральных поражений при ВЗК значительно шире [8]. Для БК характерны следующие оральные поражения: участки воспалительной гиперплазии слизистой оболочки (СО), трещины или грануляции типа «булыжной мостовой»; индуративные полиповидные образования на ретромолярной или вестибулярной СО; персистирующие темные линейные язвы с гиперплазированными краями; индуративные трещины в средней части верхней губы; диффузные опухоли губ и щек; макрохейлия (увеличение губ) [9, 10], гиперпластический (гранулематозный) гингивит (мукогингивит) [11, 12], ангулярный хейлит [13, 14].

Для ЯК специфичной считается пиостомы с вегетациями (*Pyostomatis vegetans*). При этом на СО щек, губ, нёба возникают припухлости, переходящие в темные щелевидные язвы и папиллярные разрастания. Возможно развитие гингивита с подчелюстной лимфаденопатией [15, 16]. К другим оральным проявлениям ЯК относятся малые афты, красный плоский лишай, галитоз [17]. У некоторых пациентов с активным течением болезни на СО полости рта, коже щек могут появляться геморрагические язвы неправильной формы, развивающиеся из геморрагических булл. Развитие глоссита при язвенном колите может быть связано с дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты [10, 15].

В целом распространенность различных оральных проявлений при ВЗК достигает 37–50% [13, 18]. Пародонтит рассматривается как менее репрезентативное неспецифическое оральное проявление ВЗК [14, 19].

Пародонтит

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [20]. Пародонтит является 6-м по распространенности заболеванием в мире

(среди стоматологической патологии 2-м после кариеса) и первой причиной потери зубов у взрослых [21].

Пародонтит часто ошибочно воспринимается исключительно как стоматологическое заболевание, является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [22].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [23]. В наших предыдущих обзорах на основе анализа многочисленных эпидемиологических и клинических исследований продемонстрирована тесная двунаправленная связь заболеваний пародонта (прежде всего пародонтита) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [24, 25] и общими факторами риска для ССЗ и пародонтита, такими как метаболический синдром (МС), абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и сахарный диабет (СД) [16, 26], артериальная гипертензия (АГ) [27, 28]. В метаанализах последних лет показано наличие двунаправленной связи заболеваний пародонта с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [29, 30] и ревматоидным артритом [31, 32].

В недавно опубликованном обзоре японских ученых [33] отмечается, что системные взаимодействия между органами, особенно между органами полости рта и кишечника, опосредованные иммунными клетками хозяина и резидентными микроорганизмами, привлекли значительное внимание в исследованиях ВЗК. Более конкретно, заболевания пародонта, такие как пародонтит, способствуют усилению воспаления кишечника за пределами полости рта.

Мы провели поиск в информационных базах Pubmed и Scopus статей, опубликованных до 15.02.2024, в которых рассматривалась взаимосвязь ВЗК и заболеваний пародонта.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В бразильском исследовании [34] значительно больше пациентов с ЯК (90,0%; $p < 0,001$) и БК (81,8%; $p = 0,03$) страдали пародонтитом, чем в контрольной группе (67,6%). У пациентов с ВЗК также отмечался более высокий уровень индекса кариеса, отсутствующих и пломбированных зубов.

В иорданском исследовании «случай-контроль» [35] после поправки на возраст и количество отсутствующих зубов пациенты с БК (отношение шансов [ОШ] 4,9, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,8–13,2) и пациенты с ЯК (ОШ 7,00, 95% ДИ 2,8–17,5) имели значительно более высокие шансы развития пародонтита, чем лица без ВЗК.

При многомерном анализе тяжесть пародонтита была значительно выше среди пациентов с БК и ЯК по сравнению с пациентами, не имеющими ВЗК. У пациентов с ЯК, кроме того, наблюдалась значительно более высокая распространенность глубоких язв в мягких тканях полости рта, чем в группе без ВЗК ($p = 0,004$).

В швейцарском проспективном 8-месячном исследовании «случай-контроль» [36] систематические осмотры полости рта проводились у 113 пациентов с ВЗК, в том числе у 69 пациентов с БК и 44 пациентов с ЯК. Маркеры пародонтита (кровотечение при зондировании, потеря прикрепления и глубина пародонтального кармана) и гингивита (индекс кровоточивости сосочков) были выше у пациентов с ВЗК, чем у здоровых людей.

В популяционном когортном исследовании [37] приняли участие 6657 пациентов с БК и 26 628 лиц без анамнеза ВЗК из Тайваньской национальной базы данных медицинского страхования. После поправки на социально-экономический статус, городскую местность, отдельные сопутствующие заболевания и назначения лекарств, специфичных для БК, отношение риска (ОР) для последующего пародонтита среди пациентов с БК составило 1,36 (95% ДИ 1,25–1,48). Авторами отмечено, что глюкокортикостероиды (ГКС) вероятно оказывали защитный эффект (95% ДИ 0,66–0,77), а ацетилсалициловая кислота, клопидогрель и ликодин оказывали более скромное защитное действие (95% ДИ 0,76–0,95). Защитный эффект некоторых лекарственных препаратов может свидетельствовать о том, что лечение БК защищает от пародонтита. В другом тайванском ретроспективном когортном исследовании [38] было показано, что у пациентов с ВЗК повышен риск развития пародонтита по сравнению с группой без ВЗК (скорректированный ОР 1,82; 95% ДИ 1,09–3,03), более выраженный в подгруппе с <R (ОР 3,95; 95% ДИ 1,59–9,82).

В греческом исследовании «случай-контроль» [39] у детей с ВЗК по сравнению с контрольной группой чаще регистрировался гингивит (соответственно 40 и 24%). Потребность в пародонтологическом лечении в группе ВЗК была значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$); большинству пациентов с ВЗК требовалось лечение гингивита (47 против 4%), и ни у одного из них не было здорового пародонта (0 против 69%).

В тайваньском общенациональном популяционном когортном исследовании [40] повышенный риск ЯК был отмечен в группе пациентов с патологией пародонта (ОР 1,56, 95% ДИ 1,13–2,15; $p < 0,05$). В китайском перекрестном исследовании [41] было показано, что БК (ОШ 4,46, 95% ДИ 2,50–7,95, $p < 0,001$) и ЯК (ОШ 4,66, 95% ДИ 2,49–8,71, $p < 0,001$) являются индикаторами риска пародонтита. Кроме того, пациенты с БК и ЯК имели значительно более высокий риск кариеса зубов, чем в контрольной группе.

В общенациональном групповом исследовании южнокорейского населения [42] пародонтитом страдали 1 092 825 человек (11,0%). Лица с пародонтитом имели значительно более высокий риск развития ЯК, чем лица без пародонтита (скорректированный ОР 1,091; 95% ДИ 1,008–1,182).

В канадском ретроспективном исследовании [43] отмечено, что ВЗК оказало влияние на тяжесть пародонтита преимущественно у пациентов в возрасте от 50 до 64 лет. Распространенность пародонтита не различалась между ЯК и БК.

В исследовании, проведенном международной группой ученых [44], у пациентов с ЯК и БК ($n = 1108$) значительно выше вероятность ухудшения состояния полости рта (ОШ 2,147 и 2,736 соответственно) и тяжелого пародонтита (ОШ 1,739 и 2,574 соответственно) по сравнению с контрольной группой ($n = 3429$). У пациентов с БК дополнительно на 91% выше вероятность наличия <20 оставшихся зубов.

В британском исследовании [45] значения потери клинического прикрепления (CAL), глубины зондирования кармана (PPD), кровотечения при зондировании (BOP) и рентгенологической потери костной массы (RBL) были выше у пациентов с активной БК, чем у пациентов в стадии ремиссии.

В итальянском исследовании «случай-контроль» [46] значительно больше пациентов с ВЗК имели пародонтит средней / тяжелой степени (85,6 против 65,6%, $p < 0,001$) и тяжелый пародонтит (36,7 против 25,6%, $p < 0,001$), чем контрольная группа. Различия были выше в возрастных группах 35–50 и 51–65 лет, без существенных изменений между БК и ЯК. У пациентов с ВЗК вероятность умеренного / тяжелого пародонтита была на ~3,5 выше ($p < 0,001$).

Китайское менделевское рандомизированное исследование [47] было проведено для изучения потенциальной двунаправленной причинной связи между ВЗК и пародонтитом. ВЗК в целом было связано с повышенным риском пародонтита (ОШ 1,060; 95% ДИ 1,017–1,105; $p = 0,006$). Анализ подгрупп показал, что ЯК был связан с пародонтитом в большей степени (ОШ 1,074; 95% ДИ 1,029–1,122; $p = 0,001$). Что касается обратной связи, пародонтит продемонстрировал связь с ВЗК в целом (ОШ 1,065; 95% ДИ 1,013–1,119; $p = 0,014$). Анализ подгрупп показал, что пародонтит был в большей степени связан с БК (ОШ 1,100; 95% ДИ 1,038–1,167; $p = 0,001$).

В онлайн-исследовании, проведенном международной группой ученых [48], на основе анкеты приняли участие 1093 пациента с ВЗК, в том числе 527 пациентов с БК и 566 пациентов с ЯК. Независимо от подтипа заболевания, пациенты с тяжелым пародонтитом по самооценке набрали значительно более высокие баллы по индексу инвалидности при ВЗК (ОШ 3,54, 95% ДИ 0,27–6,80; $p = 0,034$) и сообщили об увеличении активности заболевания за предыдущие 12 мес. (ОШ 1,71 95% ДИ 1,27–2,31; $p < 0,001$). Имелись также доказательства слабой связи между самооценкой тяжелого пародонтита и текущей активностью заболевания (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,95–1,86; $p = 0,099$).

В турецком перекрестном сравнительном исследовании [49] установлено, что заболевания пародонта более распространены у педиатрических пациентов с ВЗК, чем в здоровой популяции.

В поперечном пилотном исследовании норвежской когорты [50] отмечено, что восприимчивость к пародонтиту может быть ограничена у пациентов с хорошо леченой или легкой формой ЯК, которые регулярно посещают

стоматологический кабинет, несмотря на значительную продолжительность заболевания ЯК. В 2 крупных американских проспективных когортных исследованиях [51] авторы не наблюдали связи между заболеваниями пародонта, потерей зубов и риском развития БК или ЯК. Однако обращает внимание, что в этих исследованиях, исследовательские когорты были сформированы из медицинских работников.

О наличии двунаправленной взаимосвязи ВЗК и патологии пародонта свидетельствует ряд систематических обзоров и метаанализов.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

Связь между ВЗК и здоровьем полости рта рассматривалась в систематическом обзоре и метаанализе международной группы ученых [52]. Поиск в литературе рандомизированных и нерандомизированных исследований проводился авторами до января 2017 г. В итоговый метаанализ включено 9 перекрестных исследований с участием 1297 пациентов. Наличие ВЗК было связано с повышенным риском пародонтита (на 332 больше пациентов на 1000 пациентов; 95% ДИ 257–388 пациентов; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без ВЗК. Пациенты с ЯК имели значительно худшее состояние полости рта по большинству оцениваемых факторов.

В китайском метаанализе [53], изучавшем риск пародонтита среди пациентов с ВЗК, авторы провели поиск исследований в базах Web of Science, PubMed и Embase с января 2000 г. по ноябрь 2020 г. Общий риск пародонтита был значительно выше у пациентов с ВЗК, чем у контрольной группы (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,60–2,74; $I^2 = 27\%$). Пациенты с ЯК (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,19–4,80; $I^2 = 85\%$) имели более высокий риск развития пародонтита, чем пациенты с БК (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,36–2,19; $I^2 = 0\%$).

Испанские ученые провели поиск статей в PubMed/MEDLINE, Web of Science и LILACS, рассматривающих связь между патологией пародонта и ВЗК, опубликованных до марта 2020 г. В итоговый систематический обзор и метаанализ [54] было включено 9 исследований (33 216 человек). Метаанализ показал, что наличие патологии пародонта было связано с ВЗК (ОШ 2,78, 95% ДИ 1,36–5,69). Заболевания пародонта были тесно связаны как с БК (ОШ 3,41, 95% ДИ 1,36–8,56), так и с ЯК (ОШ 3,98, 95% ДИ 2,02–7,87).

Китайский метаанализ [55] был проведен для оценки связи между пародонтитом и ВЗК, авторами в электронных базах данных был произведен поиск публикаций до 1 августа 2019 г. с целью включения всех подходящих исследований. Объединенное ОШ между пародонтитом и ВЗК составило 3,17 (95% ДИ 2,09–4,8) без наблюдаемой гетерогенности ($I^2 = 0,00\%$). Объединенные ОШ составили 3,64 (95% ДИ 2,33–5,67) и 5,37 (95% ДИ 3,30–8,74) для связи между пародонтитом и двумя подгруппами ВЗК: БК и ЯК соответственно.

Систематический обзор и метаанализ венгерских стоматологов (проведен поиск в 3 базах данных: MEDLINE, Cochrane Trials и Embase до 26 октября 2021 г. и анализ 1715 записей) показал [56], что ВЗК были связаны со

значительно более высоким риском развития пародонтита (ОШ 2,65, ДИ 2,09–3,36, $I^2 = 0$). При анализе подгрупп шансы развития пародонтита также были повышены для БК (ОШ 2,22, ДИ 1,49–3,31, $I^2 = 0,05$) и ЯК (ОШ 3,52, ДИ 2,56–4,83, $I^2 = 0$).

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

В рамках концепции «пародонтальной медицины» рассматриваются две базовые гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления. Первая заключается в том, что изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [57], и является ведущей в формировании взаимосвязи патологии пародонта с ССЗ, СД и ревматоидным артритом. Вторая гипотеза (ось рот–кишечник) также затрагивает изменение микробиоценоза полости рта, что может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов [58] и выходит на первый план в формировании взаимосвязи с ВЗК и НАЖБП (ось рот–кишечник–печень).

Пародонтит и ВЗК представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [59, 60]. Эктопическая колонизация кишечника бактериями полости рта способствует воспалению кишечника путем активации иммунных реакций хозяина. Предложена гипотеза «множественного воздействия» в патогенезе воспаления кишечника, опосредованного пародонтитом [60]. Американские ученые отмечают, что ВЗК и пародонтит влияют на прогрессирование друг друга посредством двунаправленной взаимосвязи в рамках оси рот–кишечник, при этом хроническое воспаление полости рта или кишечника могут влиять друг на друга [61].

ПАРОДОНТОПАТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ

Porphyromonas gingivalis – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина. При этом он использует группу факторов вирулентности, таких как коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаина, липополисахариды и фимбрии, которые вызывают deregulation врожденных иммунных и воспалительных реакций. Особо подчеркивается роль *P. gingivalis* как «ключевого» вида биопленок в организации реакции хозяина [62].

Гипотеза краеугольного патогена утверждает, что некоторые микробные патогены с низкой распространенностью могут организовывать воспалительные заболевания путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [63].

В китайском обзоре [64] отмечается, что инвазивные микроорганизмы, такие как *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella spp.* и *Campylobacter spp.* играют ключевую роль в коморбидности заболеваний пародонта и ВЗК. Важная роль миграции и последующей колонизации пародонтальных патогенов (прежде всего *P. gingivalis* и *F. nucleatum*) с последующей индукцией Т-клеток, реагирующих на микробы, в кишечнике, отмечена в американском обзоре [65]. В микробиоте кишечника пациентов с ВЗК обнаружен избыток комменсальных бактерий ротовой полости с условной патогенностью. Эктопическая колонизация некоторых бактерий полости рта, включая подмножество *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Streptococcus mutans*, *Campylobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, может привести к разрушению эпителиального барьера кишечника, избыточной секреции воспалительных цитокинов, нарушению иммунной системы хозяина, и нарушению кишечного микробиоценоза, что усугубляет хроническое воспаление кишечника [66].

Исследования, основанные на секвенировании генома [67], выявили обогащение кишечника бактериями, связанными с ротовой полостью, которые в экспериментальных работах продемонстрировали их способность вызывать воспаление кишечника у мышей, что позволяет предположить, что кишечные патобионты происходят из полости рта. Полость рта является эндогенным резервуаром для кишечных штаммов [68].

В японском экспериментальном исследовании у мышей после перорального введения *P. gingivalis* отмечено увеличение популяции рода *Bacteroides* в кишечнике [69]. В другом исследовании пероральное введение *P. gingivalis* также существенно изменило микробиоту кишечника с увеличением доли типа *Bacteroidetes* и уменьшением доли типа *Firmicutes* [70]. Пероральное введение других пародонтопатических бактерий *Prevotella intermedia* [71] и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [72] также вызывает изменение кишечного микробиоценоза.

Ряд исследований продемонстрировал, что пародонтит способствует развитию колита за счет заглатывания микробиоты слюны [73, 74]. В японском экспериментальном исследовании [75] пероральное введение *P. gingivalis* значительно увеличивало тяжесть колита по сравнению с другими патогенами у мышей в модели колита, индуцированного раствором декстран сульфата натрия (DSS). *P. gingivalis* нарушал эпителиальный барьер толстой кишки, уменьшал экспрессию белков плотных соединений *in vivo*. Анализы проницаемости *in vitro* с использованием линии эпителиальных клеток кишечника позволили авторам предположить, что нарушение эпителиального барьера является специфичным для *P. gingivalis*.

Нарушение эпителиального барьера увеличивает проницаемость кишечника [76] и может способствовать проникновению патогенов, тем самым вызывая инфекцию и/или хроническое воспаление [77]. Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [69, 78]. В экспериментальном исследовании уровни экспрессии белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин и клаудин-1) были значительно снижены у крыс с пародонтитом [79]. В клиническом исследовании

у пациентов с тяжелым пародонтитом в толстой кишке отмечена значительно уменьшенная глубина крипт и экспрессия zonula occludens-1 [80].

В настоящее время нарушениям проницаемости кишечного барьера отводится ключевая роль в патогенезе ВЗК [81, 82].

В китайском экспериментальном исследовании [83] введение *F. nucleatum* существенно усугубляло DSS-колит у мышей. Механически *F. nucleatum* повреждает целостность эпителия и увеличивает проницаемость, регулируя экспрессию и распределение белков плотных соединений zonula occludens-1 и окклюдина. Кроме того, *F. nucleatum* способствовал секреции цитокинов (фактор некроза опухоли- α [TNF- α], интерферон- γ , интерлейкин [IL]-1 β , IL-6 и IL-17), активировал сигнальный путь STAT3 и индуцировал CD4+ Т-клетки, пролиферацию и дифференциацию субпопуляций Th17 и Th1.

Ученые из Тайваня [84] отметили, что численность *Porphyromonadaceae* в образцах фекалий существенно различалась у пациентов с БК и добровольцев из контрольной группы. В экспериментальной части работы после интра ректальной имплантации *P. gingivalis* – индекс активности заболевания, потеря эпителия толстой кишки и инфильтрация воспалительных клеток усиливались. Кроме того, TNF- α и IL-6 показали самые высокие уровни в толстой кишке, инфицированной *P. gingivalis*. Таким образом, имплантация *P. gingivalis* в прямую кишку ухудшает клинические симптомы колита у мышей.

Результаты немецкого исследования [85] показали высокую распространенность видов *Veillonella spp.* и *Prevotella spp.* в слюне пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми. Грибковый и вирусный дисбиоз микробиоты также следует рассматривать как общие пути патогенеза ВЗК и заболеваний пародонта [86].

В итальянском обзоре [87], включавшем 15 исследований с участием 1171 пациента, отмечено, что микробиом полости рта (поддесневой и слюнный) последовательно изменялся у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми субъектами. Дисбиотическая микробиота кишечника пациентов с ВЗК была колонизирована патобионтами перорального происхождения кишечным или гематогенным путем. Патология пародонтита была связана с более низким альфа-разнообразием микробиома кишечника. ВЗК и пародонтит характеризуются сходными паттернами экспрессии воспалительных цитокинов на уровнях полости рта и кишечника, которые усугубляются при наличии обоих заболеваний. Авторы в заключении обзора считают, что пародонтит и ВЗК имеют общие дисбиотические и иммунологические признаки.

Метатаксономический анализ микробиоты полости рта, проведенный испанскими учеными, выявил уменьшение альфа-разнообразия и дисбаланс в относительных пропорциях некоторых ключевых членов основного микробиома у пациентов с ЯК [88]. В сингапурском исследовании [89] показано, что микробиом полости рта может помочь в диагностике БК, и его состав связан с оральными проявлениями. Прогностическая модель, основанная на различиях в микробиоме полости рта, показала, что

микробиом полости рта обладает сильной дискриминационной функцией, позволяющей различать субъектов с БК и без него [AUROC 0,84].

Китайские ученые изучали причинно-следственные связи между специфической микробиотой кишечника и развитием заболеваний пародонта и кровоточивости десен с использованием двунаправленного менделевского рандомизированного подхода с двойной выборкой [90]. Установлено, что *Fusicatenibacter* был связан с повышенным риском заболеваний пародонта. *Anaerotruncus*, *Eisenbergiella* и *Phascolarctobacterium* были связаны со снижением риска развития заболеваний пародонта, а *Eubacterium xylanophilum* и *Lachnoclostridium* были связаны со снижением риска кровотечения десен.

В китайском экспериментальном исследовании [91], установлено, что *F. nucleatum* способствовал потере альвеолярной кости и колонизировался только в инфицированной ткани толстой кишки. У мышей с DSS-колитом наблюдались разрушение структуры кишечника, повышенная экспрессия IL-1 β и TNF- α , снижение экспрессии IL-10, более высокий апоптоз ИЕС (интестинальных эпителиальных клеток), дисбиоз микробиоты и дисметаболизм по сравнению со здоровыми. *F. nucleatum* еще больше усугублял воспаление кишечника и повреждение эпителиального барьера. Количество пробиотиков, таких как *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium*, уменьшилось, количество условно-патогенных микроорганизмов *Escherichia-Shigella* увеличилось. Таким образом, *F. nucleatum* способствует воспалению кишечника, дисфункции эпителиального барьера, дисбиозу микробиоты и дисметаболизму, что усугубляет ЯК.

Китайские ученые отмечают, что среди микробных факторов пародонтопатических бактерии, такие как *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Klebsiella spp.*, могут действовать как микробный мостик между пародонтитом и ВЗК, а среди иммунных механизмов – клеточные ответы Th17 и секретируемые провоспалительные факторы IL-1 β , IL-6 и TNF- α играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний [92].

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Следствием транслокации пародонтопатических бактерий в кишечник является запуск иммунных механизмов, что нашло отражение в экспериментальных и клинических исследованиях [83, 84, 91, 92].

Известно, что для ВЗК характерно развитие чрезмерной иммунологической реакции на комменсальные кишечные бактерии [93]. В нормальных условиях иммунная система кишечника демонстрирует понижающую регуляцию («пероральную толерантность») в отношении пищевых антигенов и местной микробиоты. Этот локальный гомеостаз нарушается при ВЗК, что приводит к гиперактивации Th1 с повышенной секрецией интерферона- γ и TNF- α , и сопровождается выработкой антител класса IgG против комменсальных бактерий. Кроме того, ВЗК включает генетически детерминированный аутоиммунитет, в частности IgG1-опосредованную цитотоксическую

эпителиальную атаку. Нарушение эпителия является наиболее четко определенным событием, лежащим в основе отмены «пероральной толерантности», но также могут быть задействованы иммунные отклонения, вызванные цитокинами раздраженных эпителиальных клеток или субэпителиальных элементов (например, тучных клеток, естественных клеток-киллеров, макрофагов) [93].

В систематическом обзоре австралийских и бразильских стоматологов [94] отмечается, что в 4 исследованиях наличие ВЗК и заболеваний пародонта было связано с более высокими уровнями простагландина E2, матричной металлопротеиназы aMMP8, IL-18 и кальций-связывающего белка S100A12 по сравнению с пациентами без одновременного существования обоих заболеваний. В одном исследовании выявлено наличие более высоких уровней aMMP-8 с увеличением тяжести пародонтита у пациентов с БК. Авторы связывают коморбидность ВЗК и заболеваний пародонта с более чувствительной воспалительной реакцией по сравнению с людьми, имеющими патологию пародонта или ВЗК по отдельности.

ВЗК включает генетически детерминированный аутоиммунитет, в частности IgG1-опосредованную цитотоксическую эпителиальную атаку [93]. Нарушение эпителия является наиболее четко определенным событием, лежащим в основе отмены «пероральной толерантности», но также могут быть задействованы иммунные отклонения, вызванные цитокинами раздраженных эпителиальных клеток или субэпителиальных элементов (например, тучных клеток, естественных клеток-киллеров, макрофагов). Эндогенная инфекция с местной гиперчувствительностью также вызывает заболевания пародонта, отражая «нарушение» механизмов иммунной элиминации, вызванных пародонтальными антигенами [93].

В обзоре американских ученых [95] отмечается, что вероятная ассоциация между пародонтитом и ВЗК опосредована наличием прямой и косвенной механической связи между воспалением полости рта и кишечника. Прямые пути включают транслокацию провоспалительных микробов из полости рта в кишечник и иммунный прайминг. Косвенные пути включают системную иммунную активацию с возможным неспецифическим воздействием на кишечник.

Раскрытие сложной динамики микробиоты и иммунитета в континууме полости рта и кишечника приведет к лучшему пониманию патофизиологии, присущей заболеваниям как полости рта, так и кишечника [33].

Американские гастроэнтерологи отмечают, что лечение заболеваний пародонта, прежде всего пародонтита, снижает системную иммунную активацию и что лечение ВЗК связано с излечением пародонтита, что подчеркивает важность своевременной диагностики и лечения обоих состояний [95]. В тайваньском популяционном когортном исследовании отмечен позитивный эффект на состояние пародонта некоторых лекарственных препаратов, применяемых для лечения БК [37]. Греческие стоматологи отмечают, что потребность в пародонтологическом лечении в группе пациентов с ВЗК выше, по сравнению с пациентами без ВЗК [39]. Испанские стоматологи и гастроэнтерологи считают, что скрининг патологии пародонта БП

должен быть включен в мультидисциплинарное лечение пациентов с ВЗК [54]. Итальянские ученые указывают на необходимость применять у пациентов с ВЗК профилактические и терапевтические стратегии, затрагивающие ось десна (пародонт) – кишечник [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре результаты клинических исследований, их обобщения в систематических обзорах и метаанализах свидетельствуют о наличии двунаправленной

взаимосвязи между патологией пародонта и ВЗК. Наиболее вероятный механизм связан с изменением микробиоценоза полости рта и дальнейшим изменением микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов, что приводит к нарушению кишечной проницаемости и развитию иммунных реакций, играющих ключевую роль в развитии заболеваний пародонта и ВЗК.



Поступила / Received 20.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.07.2024
Принята в печать / Accepted 27.08.2024

Список литературы / References

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2022. 223 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/txylvk>.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. *Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2013. 143 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf>.
- Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Адаман ЛВ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Александров ТЛ и др. *Клинические рекомендации. Болезнь Крона*. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_2.
- Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Клинические рекомендации Язвенный колит*. 2020. Режим доступа: <https://ibd-care.ru/wp-content/uploads/2021/05/yazvennyj-kolit-2020.pdf>.
- Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Рецидивирующий афтозный стоматит: ребамипид – новое направление в лечении и профилактике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(1):23–29. <https://doi.org/10.47407/kr2023.5.1.00355>.
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Recurrent aphthous stomatitis: rebamipide – a new direction in treatment and prevention. *Clinical Review for General Practice*. 2024;5(1):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.5.1.00355>.
- Трухан ДИ, Викторова ИА, Трухан ЛЮ. *Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов*. М.: Практическая медицина; 2012. 208 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qmbrmv>.
- Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Трухан ЛЮ. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;3(115):90–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tquuvn>.
- Trukhan DI, Goloshubina VV, Trukhan LYU. Changes in the organs and tissues of the oral cavity with digestive system diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;115(3):90–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tquuvn>.
- Трухан ЛЮ, Трухан ДИ. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016;1(9):134–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-19-134-137>.
- Trukhan LYU, Trukhan DI. Stomatological problems of gastroenterological patients and their possible solutions. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;1(9):134–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-19-134-137>.
- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1381–1388. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121523/>.
- Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571–8579. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>.
- Lauritano D, Boccacari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Luchese A, Petruzzi M. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):77. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030077>.
- Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Onate-Sánchez RE. Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(20):6450. <https://doi.org/10.3390/jcm12206450>.
- Трухан ДИ, Лебедев ОИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Изменение органа зрения, кожи и слизистых оболочек при заболеваниях кишечника. *Терапия*. 2018;2(20):34–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yudwuw>.
- Trukhan DI, Lebedev OI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Change of the organ of vision, skin and mucous shells in diseases of the intestine. *Therapy*. 2018;2(20):34–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yudwuw>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ, Иванова ДС. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;2(3):6–17. <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU, Ivanova DS. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical Review for General Practice*. 2021;2(3):6–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.3.00044>.
- Kumar KM, Nachiammai N, Madhusankari GS. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):199–203. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_223_16.
- Sbeit W, Kadh A, Mahamid M, Karayanni H, Mari A, Tali S et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(11):1422–1431. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001918>.
- Tan CXW, de Boer NKH, Brand HS. Oral manifestations of Crohn's disease. Oral manifestations of Crohn's disease. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2018;125(1):15–20. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2018.01.17174>.
- Янушевич ОО, Кузьмина ЭМ, Максимовский ЮМ, Малый АЮ, Дмитриева ЛА, Ревазова ЗЭ и др. *Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит*. 2014. Режим доступа: <https://oblstomat32.ru/wp-content/uploads/parodontit.pdf>.
- Balta MG, Papathanasiou E, Blix JJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021;100(8):798–809. <https://doi.org/10.1177/0022034521995157>.
- O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W, Ramakrishnan M, Capizzano N, Sen A, Klinkman M. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med*. 2023;36(2):313–324. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.220207R1>.
- Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology 2000*. 2000;23:9–12. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;11:15–24. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;11:15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73–79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tzpzpf>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU. Periodontal and cardiovascular diseases: in parallel or in a bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5):73–79. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tzpzpf>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015;1(7):12–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vkyemnn>.
- Trukhan DI, Trukhan LYU. Some aspects of periodontal disease and comorbid cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;1(7):12–16. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/vkyemnn>.
- Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):62–68. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>.
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00273>.
- Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9-10):40–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>.
- Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYU. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Pharmateca*. 2023;30(9-10):40–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.40-51>.

29. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol*. 2020;87(1):204–240. <https://doi.org/10.1111/prd.12387>.
30. Chen TP, Yu HC, Lin WY, Chang YC. The role of microbiome in the pathogenesis of oral-gut-liver axis between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease. *J Dent Sci*. 2023;18(3):972–975. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.03.012>.
31. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>.
32. Kobayashi T, Bartold PM. Periodontitis and periodontopathic bacteria as risk factors for rheumatoid arthritis: A review of the last 10 years. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:263–272. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.002>.
33. Kitamoto S, Kamada N. The oral-gut axis: a missing piece in the IBD puzzle. *Inflamm Regen*. 2023;43(1):54. <https://doi.org/10.1186/s41232-023-00304-3>.
34. Brito F, de Barros FC, Zaltman C, Carvalho AT, Carneiro AJ, Fischer RG et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(6):555–560. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01231.x>.
35. Habashneh RA, Khader YS, Alhumouz MK, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontol Res*. 2012;47(3):293–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01431.x>.
36. Vavricka SR, Manser CN, Hediger S, Vögelin M, Scharl M, Biedermann L et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2768–2777. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b>.
37. Chi YC, Chen JL, Wang LH, Chang K, Wu CL, Lin SY, Keller JJ, Bai CH. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(10):1437–1444. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3117-4>.
38. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese National Health Insurance Research database. *J Dent Sci*. 2018;13(3):242–247. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.03.004>.
39. Koutsouchristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Sahanidou S, Roma-Giannikou E, Tsami A. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1839–1846. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000452>.
40. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, Chuang HC, Lien CH, Chen YC et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2602. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112602>.
41. Zhang L, Gao X, Zhou J, Chen S, Zhang J, Zhang Y et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J*. 2020;70(3):227–236. <https://doi.org/10.1111/ijd.12542>.
42. Kang EA, Chun J, Kim JH, Han K, Soh H, Park S et al. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: A national cohort study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5661–5672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5661>.
43. Abrol N, Compton SM, Graf D, Parashar P, Heo G, Gibson MP. Inflammatory bowel disease and periodontitis: A retrospective chart analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(5):1028–1034. <https://doi.org/10.1002/cre2.609>.
44. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Bruckmann C, Klinge B, Stavropoulos A. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease – PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2022;49(12):1262–1274. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13615>.
45. Živić M, Zdravković N, Stojanović B, Milošević B, Todorović Ž, Adamović M, Zdravković N. Association of Periodontal Disease with Activity of Crohn's Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12):2154. <https://doi.org/10.3390/medicina59122154>.
46. Baima G, Muwalla M, Testa G, Mazza F, Bebars A, Perotto S et al. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *J Periodontol*. 2023;94(3):313–322. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0322>.
47. Wang Z, Li S, Tan D, Abudouexiti W, Yu Z, Zhang T et al. Association between inflammatory bowel disease and periodontitis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol*. 2023;50(6):736–743. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13782>.
48. Madsen GR, Bertl K, Pandis N, Stavropoulos A, Burisch J. The Impact of Periodontitis on Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(3):396–404. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac090>.
49. Haznedaroglu E, Polat E. Dental Caries, Dental Erosion and Periodontal Disease in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Med Sci*. 2023;20(5):682–688. <https://doi.org/10.7150/ijms.83075>.
50. Haugbo HO, Klepp P, Verket A. Ulcerative colitis and periodontitis – a cross-sectional pilot study from a Norwegian cohort. *Acta Odontol Scand*. 2023;81(7):541–548. <https://doi.org/10.1080/00016357.2023.2210660>.
51. Williams KM, Challa PK, Lopes EW, Burke KE, Ananthakrishnan AN, Richter JM et al. Periodontal disease is not associated with risk of inflammatory bowel disease: Results from two prospective cohort studies in the US. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(10):1052–1061. <https://doi.org/10.1111/apt.17732>.
52. Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AV, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44(4):382–393. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12698>.
53. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The Association between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6692420. <https://doi.org/10.1155/2021/6692420>.
54. Lorenzo-Pouso AI, Castelo-Baz P, Rodríguez-Zorrilla S, Pérez-Sayáns M, Vega P. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2021;79(5):344–353. <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1859132>.
55. She YY, Kong XB, Ge YP, Liu ZY, Chen JY, Jiang JW et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>.
56. Domokos Z, Uhrin E, Szabó B, Czumbel ML, Dembrowszky F, Kerémi B et al. Patients with inflammatory bowel disease have a higher chance of developing periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1020126. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1020126>.
57. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>.
58. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:273–280. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.003>.
59. Lira-Junior R, Figueredo CM. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7963–7972. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i35.7963>.
60. Tanwar H, Gnanasekaran JM, Allison D, Chuang LS, He X, Aimetti M et al. Unraveling the Link between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Outlook. *ArXiv*. 2023;arXiv:2308.10907v1. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37645044/>.
61. Byrd KM, Gulati AS. The "Gum-Gut" Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances. *Front Immunol*. 2021;12:620124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620124>.
62. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x>.
63. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>.
64. Cai Z, Zhu T, Liu F, Zhuang Z, Zhao L. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:723719. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723719>.
65. Lam GA, Albarrak H, McColl CJ, Pizarro A, Sanaka H, Gomez-Nguyen A et al. The Oral-Gut Axis: Periodontal Diseases and Gastrointestinal Disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1153–1164. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac241>.
66. Qi Y, Wu HM, Yang Z, Zhou YF, Jin L, Yang MF, Wang FY. New Insights into the Role of Oral Microbiota Dysbiosis in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022;67(1):42–55. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06837-2>.
67. Abdelbary MMH, Hatting M, Bott A, Dahlhausen A, Keller D, Trautwein C, Conrads G. The oral-gut axis: Salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1010853. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1010853>.
68. Elzayat H, Mesto G, Al-Marzooq F. Unraveling the Impact of Gut and Oral Microbiome on Gut Health in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023;15(15):3377. <https://doi.org/10.3390/nu15153377>.
69. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828. <https://doi.org/10.1038/srep04828>.
70. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N et al. Oral Administration of P. gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0134234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134234>.
71. Yamazaki K, Kato T, Tsuboi Y, Miyauchi E, Suda W, Sato K et al. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*. 2021;12:766170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766170>.
72. Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y et al. Periodontal pathogenic bacteria, Aggregatibacter actinomycetemcomitans affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*. 2017;7(1):13950. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14260-9>.
73. Qian J, Lu J, Huang Y, Wang M, Chen B, Bao J et al. Periodontitis Salivary Microbiota Worsens Colitis. *J Dent Res*. 2022;101(5):559–568. <https://doi.org/10.1177/00220345211049781>.
74. Baima G, Ribaldone DG, Romano F, Aimetti M, Romandini M. The Gum-Gut Axis: Periodontitis and the Risk of Gastrointestinal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4594. <https://doi.org/10.3390/cancers15184594>.
75. Tsuzuno T, Takahashi N, Yamada-Hara M, Yokoji-Takeuchi M, Sulijaya B, Aoki-Nonaka Y et al. Ingestion of Porphyromonas gingivalis exacerbates

- colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. *J Periodontol Res.* 2021;56(2):275–288. <https://doi.org/10.1111/jre.12816>.
76. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:673708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>.
 77. Picchianti-Diamanti A, Rosado MM, D'Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front Microbiol.* 2018;8:2696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696>.
 78. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda M. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>.
 79. Xing T, Liu Y, Cheng H, Bai M, Chen J, Ji H et al. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway. *Life Sci.* 2022;288:120162. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120162>.
 80. Bao J, Li L, Zhang Y, Wang M, Chen F, Ge S et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci.* 2022;14(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00183-3>.
 81. Michielan A, D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>.
 82. 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>.
 83. Liu H, Hong XL, Sun TT, Huang XW, Wang JL, Xiong H. Fusobacterium nucleatum exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation. *J Dig Dis.* 2020;21(7):385–398. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12909>.
 84. Lee YC, Liu CY, Lee CL, Zhang RH, Huang CJ, Yen TL. The Periodontopathic Pathogen, Porphyromonas gingivalis, Involves a Gut Inflammatory Response and Exacerbates Inflammatory Bowel Disease. *Pathogens.* 2022;11(1):84. <https://doi.org/10.3390/pathogens11010084>.
 85. Hammad MI, Conrads G, Abdelbary MMH. Isolation, identification, and significance of salivary *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, and *Prevotella salivae* in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1278582. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1278582>.
 86. Ozmeric N, Bissada N, da Silva APB. The Association between Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Conditions: Is There a Common Bacterial Etiology? *J Int Acad Periodontol.* 2018;20(2):40–51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522142/>.
 87. Baima G, Massano A, Squillace E, Caviglia GP, Buduneli N, Ribaldone DG, Aimetti M. Shared microbiological and immunological patterns in periodontitis and IBD: A scoping review. *Oral Dis.* 2022;28(4):1029–1041. <https://doi.org/10.1111/odi.13843>.
 88. Chandan JS, Thomas T. The impact of inflammatory bowel disease on oral health. *Br Dent J.* 2017;222(7):549–553. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.318>.
 89. Hu S, Mok J, Gowans M, Ong DEH, Hartono JL, Lee JWJ. Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. *J Crohns Colitis.* 2022;16(10):1628–1636. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac063>.
 90. Xu M, Shao Q, Zhou Y, Yu Y, Wang S, Wang A, Cai Y. Potential effects of specific gut microbiota on periodontal disease: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2024;15:1322947. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1322947>.
 91. Lin S, Zhang X, Zhu X, Jiao J, Wu Y, Li Y, Zhao L. Fusobacterium nucleatum aggravates ulcerative colitis through promoting gut microbiota dysbiosis and dysmetabolism. *J Periodontol.* 2023;94(3):405–418. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0205>.
 92. Zhou T, Xu W, Wang Q, Jiang C, Li H, Chao Y et al. The effect of the "Oral-Gut" axis on periodontitis in inflammatory bowel disease: A review of microbe and immune mechanism associations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1132420. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1132420>.
 93. Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand.* 2001;59(4):235–243. <https://doi.org/10.1080/00016350152509265>.
 94. de Mello-Neto JM, Nunes JGR, Tadakamadla SK, da Silva Figueredo CM. Immunological Traits of Patients with Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Periodontal Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):8958. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178958>.
 95. Newman KL, Kamada N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. *Trends Mol Med.* 2022;28(12):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.006>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Анализ материала – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Редактирование – Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan

Text development – Dmitry I. Trukhan

Literature review – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Editing – Dmitry I. Trukhan, Larisa Yu. Trukhan

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

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

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; larissa_trukhan@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases, Federal State Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Federal State Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; larissa_trukhan@mail.ru

Желудочно-кишечные медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом

Е.И. Касихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

А.Я. Нада¹, <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

М.Н. Острецова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Введение. Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением клональных тучных клеток (ТК) в тканях и органах, включая кожу, костный мозг, печень, селезенку и лимфатические узлы. Клиническую картину при кожном и индолентном системном мастоцитозе формирует широкий спектр симптомов, связанных с активацией ТК. Единичные европейские исследования продемонстрировали широкую вариабельность частоты выявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов (ЖКМС) у детей при мастоцитозе (от 15 до 50%).

Цель. Провести анализ частоты встречаемости ЖКМС у детей с разными подтипами и клиническими формами мастоцитоза.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. В исследование были включены данные 289 детей в возрасте от 3 до 17 лет включительно, наблюдавшихся в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Тяжесть симптомов оценивали по педиатрической шкале тяжести мастоцитоза. Клинические проявления реакций, связанных с дегрануляцией ТК, были сопоставлены с данными клинико-лабораторного исследования. Определялись показатели концентрации триптазы и гистамина в сыворотке крови у пациентов. С помощью ультразвукового исследования была определена частота органоmegалии и мезентериального лимфаденита у детей с медиаторными симптомами и без симптомов.

Результаты. У 67 (23,2%) пациентов были выявлены ЖКМС. На боли в животе указывали более половины пациентов (51,6%), на наличие диареи – 32,3%. Степень выраженности болевых симптомов коррелировала с уровнем сывороточной триптазы ($p = 0,564$, $p < 0,01$). Частота гепатомегалии и мезаденита у детей с ЖКМС составила 19,4 и 25,4% соответственно. При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКМС и без) различия в числе выявленных случаев органоmegалии и мезаденита были статистически достоверны ($p < 0,001$). Повышенный уровень гистамина в крови был выявлен у половины пациентов с жалобами на изжогу и тошноту.

Заключение. Полученные нами результаты показали, что исследование уровня сывороточной триптазы, УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов необходимо проводить всем детям с ЖКМС независимо от клинической формы мастоцитоза.

Ключевые слова: мастоцитоз, дети, триптаза, гистамин, желудочно-кишечные медиаторные симптомы

Для цитирования: Касихина ЕИ, Нада АЯ, Жукова ОВ, Острецова МН. Желудочно-кишечные медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом. *Медицинский совет.* 2024;18(15):224–230. <https://doi.org/10.21518/ms2024-415>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastrointestinal symptoms in children with mastocytosis

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru

Ahmed Yasser Nada², <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova², <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Introduction. Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by the abnormal accumulation of clonal mast cells (MCs) in various tissues and organs, including skin, bone marrow, liver, spleen and lymph nodes. The clinical picture of cutaneous and indolent systemic mastocytosis is formed by a wide range of symptoms associated with activation of mast cells. Single European studies have demonstrated wide variability in the frequency of gastrointestinal symptoms (GI-symptoms) in children with mastocytosis (from 15 to 50%).

Aim. To analyze the frequency of mediator-related GI-symptoms in children with different subtypes and clinical forms of mastocytosis.

Materials and methods. A prospective observational study included data from 289 children aged 3 to 17 years who were under observation at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. Symptoms were assessed using the Pediatric grade scale of symptoms of mastocytosis. Clinical manifestations of reactions caused by mast cell degranu-

lation were compared with data from clinical and laboratory studies. The concentrations of tryptase and histamine in the blood serum of patients were determined. The incidence of organomegaly and mesenteric lymphadenitis in children with mediating symptoms and without symptoms was determined using ultrasound.

Results. 67 (23.2%) patients had GI symptoms. More than half of the patients (51.6%) indicated abdominal pain, 32.3% reported diarrhea. The severity of pain symptoms correlated with the level of serum tryptase ($p = 0.564$, $p < 0.01$). The incidence of hepatomegaly and mesadenitis in children with GI-symptoms was 19.4% and 25.4%, respectively. In a comparative analysis in groups of children with and without GI symptoms, the differences in the number of identified cases of organomegaly and mesadenitis were statistically significant ($p < 0.001$). An increase in histamine levels in the blood was detected in half of the patients with complaints of heartburn and nausea.

Conclusion. Our results demonstrated that a study of the level of serum tryptase, ultrasound of the abdominal organs and lymph nodes should be carried out in all children with mediator-related GI-symptoms regardless of the clinical form of mastocytosis.

Keywords: mastocytosis, indolent systemic mastocytosis, children, tryptase, hystamin, gastrointestinal symptoms

For citation: Kasikhina EI, Nada AYa, Zhukova OV, Ostretsova MN. Gastrointestinal symptoms in children with mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(15):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-415>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – сложное гетерогенное мультисистемное заболевание, характеризующееся патологической активацией или накоплением неопластических тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах [1, 2]. Исследованиями последних лет было продемонстрировано, что патологическая активация клональных ТК характерна для всех клинических форм (подтипов) мастоцитоза [3]. Согласно данным европейских исследований, в педиатрической популяции преимущественно регистрируется кожный мастоцитоз, реже – индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) [4]. Рост заболеваемости кожным мастоцитозом в последние годы [5, 6], увеличение числа пациентов с мономорфным («взрослым») типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (моноППКМ) и диффузным кожным мастоцитозом (ДКМ) [5, 7] диктуют необходимость более тщательно анализировать особенности течения заболевания у детей с целью контроля за медиаторными симптомами, развивающимися при дегрануляции ТК.

Наибольшая концентрация ТК определяется в тканях органов и систем, взаимодействующих с внешней средой, таких как кожа, слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. ТК реагируют на различные раздражители посредством высвобождения биологически активных веществ, которые или уже содержатся в гранулах, или же синтезируются в них *de novo* [8–10].

Клиническую картину при кожном и ИСМ формирует широкий спектр симптомов, связанных с активацией ТК [11]. У детей преобладают кожные проявления, однако могут также наблюдаться желудочно-кишечные, респираторные и неврологические симптомы [12]. Респираторные симптомы (зуд, ринорея, бронхоспазм, свистящее дыхание, стрidor и кашель) наблюдаются у 13% детей с мастоцитозом [12, 13]. Неврологические симптомы, зарегистрированные у 6–18% больных детей, включают агрессивное поведение, тревогу, депрессию и потерю концентрации внимания [12–14]. Сердечно-сосудистые симптомы (тахикардия, гипотония, шок или коллапс)

наблюдаются у детей с обширными поражениями кожи и повышенным уровнем триптазы в сыворотке крови [12, 15]. Скелетно-мышечные симптомы (боль, остеопения, остеопороз и патологические переломы) обнаруживаются у 6–13% детей с мастоцитозом [12, 13]. Частота выявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов (ЖКМС) у детей при мастоцитозе варьирует от 15 до 50% [14, 16]. Мнения о патогенезе развития ЖКС при кожном мастоцитозе существенно различаются. Одни авторы придерживаются точки зрения, что развитие ЖКМС происходит вследствие высоких концентраций медиаторов ТК, массово секретируемых дермальными ТК, а не по причине увеличения инфильтрации ТК слизистой кишечника [16]. Другие авторы склоняются к мнению, что диарея и лимфаденопатия могут быть единственными признаками системного мастоцитоза (СМ) [17]. Необходимо учитывать и тот факт, что ТК кожи и кишечника отличаются своей секреторной активностью в отношении синтеза триптазы. G.H. Saughey обнаружил, что концентрация триптазы в гранулах ТК слизистой оболочки ЖКТ ниже, чем в ТК кожи [18]. В эксперименте с крысами было продемонстрировано, что уровень триптазы в сыворотке крови повышается менее резко при кишечной анафилаксии. Более того, некоторое количество триптазы может оказаться в просвете кишечника, а не в кровотоке [19]. Активация кишечных базофилов, а не ТК, является еще одной потенциальной причиной повышения уровня гистамина без сопутствующего повышения уровня триптазы [18].

Гистамин и другие медиаторы провоцируют гиперсекрецию желудочной кислоты, что приводит к повышенной кислотности и может вызывать язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. У детей с мастоцитозом может наблюдаться широкий спектр системных ЖКМС, таких как боль и спазмы в животе, диарея, рвота, тошнота или гастроэзофагеальный рефлюкс. Вышеперечисленные системные симптомы в совокупности с кожными проявлениями могут имитировать симптомы других заболеваний, что усложняет клиническую диагностику мастоцитоза [20]. Данные о лабораторной диагностике медиаторных симптомов у детей с мастоцитозом крайне скудны.

В табл. 1 суммированы сведения о современных возможностях и ограничениях исследования лабораторных индикаторов медиаторных симптомов, подтверждающих активацию ТК при мастоцитозе [21, 22].

Как видно из табл. 1, определение уровня сывороточной триптазы при мастоцитозе является наиболее доступным и понятным методом, который отражает медиаторную нагрузку тучных клеток. Медиана базального уровня триптазы в сыворотке у здоровых людей составляет около 5 мкг/л [23].

Гистамин является хорошо изученным медиатором. В то же время по причине короткого периода полувыведения и циркадных изменений измерение гистамина в плазме редко используется в клинической практике и преимущественно рекомендуется измерение метаболитов гистамина в 24-часовых образцах мочи [3, 21, 22]. Исследованиями показано, что у пациентов с системным мастоцитозом повышение уровней метаболитов гистамина напрямую коррелирует с инфильтрацией ТК в костном мозге и значениями сывороточной триптазы [21, 22]. Исследования роли гистамина в патогенезе мастоцитоза продолжаются, и европейские ученые не рекомендуют полностью отказываться от определения гистамина в плазме крови [21, 24].

Таким образом, клиничко-лабораторная оценка симптомов мастоцитоза и особенно количественная оценка их тяжести являются сложной задачей для клинициста, а стандартизированные инструменты оценки симптомов, специально предназначенные для диагностики мастоцитоза, находятся пока на стадии разработки [25].

К сожалению, в настоящее время российские исследования, посвященные изучению частоты развития желудочно-кишечных симптомов и реакций, обусловленных медиаторами ТК у детей с мастоцитозом, отсутствуют.

Цель – провести анализ частоты встречаемости ЖКМС у детей с разными подтипами и клиническими формами мастоцитоза. Изучить уровни триптазы и гистамина в крови у детей с ЖКМС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет включительно;
- клинические формы кожного мастоцитоза;
- индолентный мастоцитоз.

Критерии не включения: отказ родителей от исследования.

Классификация различных типов кожного мастоцитоза была проведена в соответствии с актуальной классификацией ВОЗ [1, 2].

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали данные 289 детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по январь 2024 г.

Описание медицинского вмешательства и методов измерения целевых показателей

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование. В сомнительных случаях проводилось гистологическое исследование биоптата кожи из области высыпаний. Лабораторные методы исследования выполнялись в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Взятие венозной крови проводилось утром, не ранее чем через 3 ч после приема пищи или утром натощак. Концентрация триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, «Pharmacia Diagnostics AB», Швеция). Концентрация гистамина в крови определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Референсные значения гистамина составляли 0–9,3 нмоль/л.

Основной исход исследования

Среди пациентов с мастоцитозом определяли долю детей с ЖКМС: боли и спазмы в животе, вздутие живота и метеоризм, диарея, запоры, изжога, тошнота, рвота.

● **Таблица 1.** Биомаркеры медиаторов тучных клеток и их метаболиты в диагностике мастоцитоза

● **Table 1.** Biomarkers of mast cell mediators and their metabolites in the diagnosis of mastocytosis

Биомаркер / материал для исследования	Диагностическое значение	Возможные ограничения при проведении исследования
Триптаза (венозная кровь) [22]	Специфичный показатель активации и пролиферации ТК Диагностическое и прогностическое значение при СМ Диагностика анафилаксии и синдрома активации тучных клеток	Повышенные уровни триптазы могут наблюдаться при наследственной альфа-триптаземии, терминальной стадии почечной недостаточности, нетучноклеточных гематологических заболеваниях
Гистамин (венозная кровь)	Диагностика гистаминовых кризов Определение необходимости назначения антигистаминных препаратов	Не установлены конкретные значения в зависимости от суточных колебаний медиатора
Метаболиты гистамина (суточная моча) [21, 22]	Коррелируют с пролиферацией ТК при СМ Диагностика СМ у пациентов с небольшим повышением уровня триптазы в сыворотке и без поражений кожи	На результаты влияет диета, бактериальное загрязнение и условия хранения Конкретный пороговый уровень не установлен
Метаболиты простагландина D2 (PGD2) (суточная моча) [21, 22]	Коррелируют с симптомами СМ и синдрома активации тучных клеток Используются для решения вопроса о начале терапии аспирином	Не рекомендуется в качестве единственного теста активации ТК Неоднородность предлагаемого порогового значения
Лейкотриен E4 (суточная моча) [21, 22]	Коррелирует с симптомами СМ и синдрома активации ТК Используется для принятия решения о начале антилейкотриеновой терапии	Слабые клинические доказательства

Тяжесть симптомов оценивали по педиатрической шкале тяжести мастоцитоза (табл. 2) [14].

Клинические проявления реакций, связанных с деградацией ТК, были сопоставлены с данными клинко-лабораторного исследования. Определялись показатели концентрации триптазы и гистамина в сыворотке крови у пациентов.

Дополнительный исход исследования

Определена частота органоmegалии и мезентериального лимфаденита у детей с ЖКМС и без симптомов.

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с Локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» № 58 от 31 марта 2022 г.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии. Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с КМ (с наличием и отсутствием ЖКМС), а также распределение пациентов по диапазонам значений триптазы и гистамина в сыворотке крови. Результаты исследования представлены в виде Ме [P25%; P75%]. Анализ корреляционных связей был проведен с использованием коэффициента Спирмена. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные 289 детей (176 (60,9%) мальчиков и 113 (39,1%) девочек) с разными подтипами и клиническими формами мастоцитоза в возрасте от 3 до 17 лет включительно (табл. 3).

В процессе наблюдения у 67 (23,2%) из 289 пациентов были выявлены ЖКМС (табл. 4). У 27 (9,3%) детей отмечался только один симптом, сочетание симптомов у 40 (13,8%) детей. У всех 5 пациентов с ДКМ и 2 с ИСМ регистрировались жалобы на наличие ЖКМС. У 8 (8,7%) из 92 детей с мастоцитомой кожи (МК) также регистрировались ЖКМС. Следует отметить, что эта группа была представлена пациентами с крупными по размерам мастоцитомами (более 2 см) и множественными мастоцитомами кожи (не более 3 элементов). На наличие медиаторных симптомов ЖКМС указали 52 (27,3%) из 190 детей с ППКМ.

При дополнительном инструментальном обследовании детей (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) оценивались частота органоmegалии (гепатомегалия, спленомегалия) и реакция мезентериальных лимфатических узлов (мезентериальный лимфаденит, мезаденит) (табл. 5). При оценке размера лимфоузлов учитывались особенности нормальных возрастных значений у детей [26].

При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКМС и без) различия в числе выявленных

случаев органоmegалии и мезаденита статистически достоверны ($\chi^2 = 16,27$, $n' = 3$, $p < 0,001$).

У всех детей с ЖКМС был определен уровень сывороточной триптазы (маркер нагрузки тучных клеток) вне эпизодов ЖКМС. Полученные данные оценивались исходя из нормальных значений (от 0 до 5,0 мкг/л), установленных в результате исследований диапазона уровней триптазы у детей и взрослых [23].

● **Таблица 2.** Педиатрическая шкала оценки тяжести мастоцитоза

● **Table 2.** Pediatric grade scale of symptoms of mastocytosis

Степень	Выраженность симптомов
0	Нет симптомов
1	Легкие симптомы, лечение не требуется
2	Средней степени тяжести (умеренные) симптомы, контролируемые препаратами антимаediatorного типа
3	Тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией
4	Тяжелые нежелательные явления, требующие неотложной терапии и госпитализации

● **Таблица 3.** Структура подтипов и клинических форм мастоцитоза у детей (абсолютные цифры, %)

● **Table 3.** Subtypes and clinical forms of mastocytosis in children (abs, %)

Подтип / клиническая форма мастоцитоза	Абс.	%
Кожный мастоцитоз		
ПолиППКМ	128	44,4
МоноППКМ	62	21,5
МК	92	31,8
ДКМ	5	1,7
Системный мастоцитоз		
ИСМ	2	0,6
Итого	289	100,0

Примечание. Поли-/моноППКМ – полиморфный / мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитома кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз; ИСМ – индолентный системный мастоцитоз.

● **Таблица 4.** Структура медиаторных ЖКМС у детей (n = 67) с мастоцитозом (абсолютные цифры, %)

● **Table 4.** Gastrointestinal symptoms in children (n = 67) with mastocytosis (abs, %)

Медиаторные симптомы	Частота	
	Абс.	%
Боли и спазмы в животе	32	51,6
Вздутие живота (метеоризм)	13	21,0
Диарея	20	32,3
Запоры	5	8,0
Изжога	6	9,6
Тошнота, рвота	3	4,8

Уровень триптазы в крови у половины пациентов с ЖКС находился в пределах от 3,7 до 13,1 мкг/л при медиане (Ме) равной 5,1 и амплитуде ряда 1,91–50,0 мкг/л.

Анализ частоты выявления болей и спазмов в животе как проявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов отражен в *табл. 6*. Под легкими симптомами (регистрировались в 37,5% случаев) подразумевались редкие кратковременные эпизоды спазмов и болей в животе, связанные с приемом в пищу продуктов-гистаминолибераторов. На легкие симптомы пациенты начинали обращать внимание только после целенаправленной беседы с лечащим врачом. На умеренные симптомы пациенты указывали самостоятельно. Длительность эпизодов ЖКМС составляла 15–30 мин. Боли и спазмы в животе сочетались с диареей, запорами и вздутием живота, нарушением аппетита, астенией. Симптомы средней степени тяжести (умеренные) диагностировались у 16 (50,0%) детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза и ИСМ. Тяжелые симптомы регистрировались преимущественно у пациентов с высокой плотностью кожных высыпаний при полиморфном типе ППКМ и диффузном кожном мастоцитозе. Продолжительность эпизодов составляла несколько часов в зависимости от интенсивности дегрануляции ТК.

● **Таблица 5.** Частота выявления органоmegалии и мезентериального лимфаденита у детей с медиаторными симптомами и без них (абсолютные цифры, %)

● **Table 5.** Frequency of organomegaly and mesenteric lymphadenitis in children with and without gastrointestinal symptoms (abs, %)

УЗИ-признаки увеличения органов брюшной полости	Пациенты с ЖКС, n = 67		Пациенты без ЖКС, n = 222		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гепатомегалия	13	19,4	3	1,4	< 0,001
Спленомегалия	6	9,0	2	0,9	< 0,05
Гепатоспленомегалия	4	5,9	-	-	
Мезаденит	17	25,4	7	3,2	< 0,05

Таким образом, между выраженностью болевых симптомов и уровнем триптазы существует прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена $r = 0,564$, $p < 0,01$, положительная связь).

У 7 (9,6%) пациентов с жалобами на изжогу, периодически возникающую тошноту и рвоту, которые были расценены как проявления ЖКМС, был определен уровень гистамина в крови. В *табл. 7* отражены данные клинико-лабораторного и инструментального обследований данных пациентов.

Повышенный уровень гистамина (норма до 9,3 нмоль/л) у 4 пациентов не был связан с определенной формой или типом КМ, а также значениями сывороточной триптазы (*табл. 7*). УЗИ-признаки гепатомегалии или спленомегалии были выявлены у 3 детей с повышенным уровнем гистамина, что демонстрирует необходимость консультирования детей с ЖКМС, особенно с симптомами изжоги и тошноты, педиатром и гастроэнтерологом. Полученные нами результаты являются предварительными. Требуется дальнейшее наблюдение за пациентами с симптомами изжоги и тошноты для формирования статистически достоверных результатов исследования и объективных выводов.

● **Таблица 6.** Зависимость выраженности симптома болей в животе от уровня сывороточной триптазы у детей (n = 32)

● **Table 6.** Dependence of the severity of abdominal pain on the serum tryptase level in children (n = 32)

Степень выраженности симптома (боль в животе)	Частота выявления, %	Значения триптазы, М ± m, мкг/л
1-я – легкие симптомы, лечение не требуется	37,5	4,19 ± 0,9
2-я – средней степени тяжести (умеренные) симптомы, контролируемые препаратами антимедиаторного типа	50,0	17,9 ± 9,7
3-я – тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией	12,5	20,8 ± 6,5

● **Таблица 7.** Значения гистамина и сывороточной триптазы у пациентов в зависимости от наличия симптомов изжоги и тошноты

● **Table 7.** Histamine and serum tryptase levels in patients depending on the presence of symptoms of heartburn and nausea

№	Диагноз	Наличие других медиаторных симптомов	Результаты УЗ-исследования	Гистамин, нмоль/л	Триптаза, мкг/л
1	Изолированная МК	Зуд	Норма	9,3	15,6
2	Множественные МК	Боли в животе	Гепатомегалия, мезаденит, признаки гиперсекреции желудка	14,0	4,22
3	полиППКМ	Флашинг-реакции, ангионевротический отек	Норма	2,0	4,2
4	полиППКМ	Боли в животе, диарея	Гепатомегалия, пневматоз кишечника, УЗИ- признаки деформации желчного пузыря	15,2	2,93
5	моноППКМ	Головные боли, зуд	УЗИ-признаки деформации желчного пузыря	1,4	3,55
6	моноППКМ	Крапивница, зуд	Дуоденит, антральный гастрит, дуодено- гастральный рефлюкс	5,8	4,37
7	ИСМ	Анафилаксия	Мезаденит, гепатоспленомегалия	12,8	14,1

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе и др.) наблюдались у 23,2% пациентов с мастоцитозом и, возможно, были связаны с локализацией и плотностью инфильтрации тучными клетками. Наиболее частыми симптомами являлись вздутие живота и диарея, за которыми следуют боли в животе и тошнота [14, 22]. В исследовании I. Alvarez-Twose et al. диарея регистрировалась у 21% пациентов с ППКМ и ИСМ, спазмы и боли в животе – у 17% [14]. В нашем исследовании в группе детей с ЖКС на боли в животе указывали более половины пациентов (51,6%), на наличие диареи – 32,3%. Степень выраженности болевых симптомов коррелировала с уровнем сывороточной триптазы. Полученные нами данные близки к результатам исследования, проведенного в 2012 г. в Испании. К сожалению, это единственное европейское исследование с участием детей, где были оценены степень тяжести медиаторных симптомов, плотность кожных высыпаний и уровень триптазы [14]. Определение уровня триптазы является обязательным при наблюдении пациента с мастоцитозом [1, 2]. Среднее значение уровня триптазы у детей с ЖКМС в нашем исследовании составило 5,1 мкг/л, в испанском исследовании – 6 мкг/л [14]. Изучение уровня гистамина в крови у небольшой группы пациентов (n = 7) с жалобами на изжогу и тошноту продемонстрировало неожиданные результаты. У 4 пациентов мы выявили повышенный уровень медиатора (норма до 9,3 нмоль/л), из них у 3 – УЗИ-признаки органогалии. Следовательно, ведение этих пациентов должно проводиться совместно с педиатрами и гастроэнтерологами и быть направлено на профилактику язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты данного исследования подтверждают необходимость ультразвукового исследования органов брюшной полости и лимфатических узлов у пациентов с симптомами дегрануляции ТК. Частота гепатомегалии и мезаденита у детей с ЖКМС составила 19,4 и 25,4% соответственно (табл. 5). При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКМС и без) различия в числе выявленных случаев

органомегалии и мезаденита были статистически достоверны ($p < 0,001$). Следовательно, наблюдение детей с повышенным уровнем триптазы, органомегалией и мезаденитом должно проводиться совместно с гематологом.

Таким образом, анализ данных клиничко-лабораторного исследования продемонстрировал, что дети с мастоцитозом требуют тщательного междисциплинарного подхода и диспансерного наблюдения.

Ограничения исследования

Мастоцитоз является редким заболеванием как во взрослой, так и детской популяции. Формирование выборки для проведения исследования требует большего количества времени. Существует вероятность ненадежного предоставления матерями информации о продолжительности и характере медиаторных симптомов, что может повлиять на оценку анамнестических данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало распространенность ЖКМС в популяции детей с различными клиническими формами и подтипами мастоцитоза (23,2% случаев). Полученные нами результаты показали, что исследование уровня сывороточной триптазы и УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов необходимо проводить всем детям с желудочно-кишечными медиаторными симптомами независимо от клинической формы мастоцитоза, в том числе и с изолированными и множественными мастоцитомами кожи. Клиничко-лабораторный мониторинг необходим для разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики развития медиаторных реакций и осложнений, связанных с активацией тучных клеток. Мы предлагаем выделить термин «желудочно-кишечные медиаторные симптомы» в рамках мастоцитоза для использования не только в научных целях, но и в рутинной педиатрической практике при проведении дифференциально-диагностического поиска заболеваний ЖКТ у детей.



Поступила / Received 16.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024

Принята в печать / Accepted 18.06.2024

Список литературы / References

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
- Khoury JD, Solary E, Abila O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- Kasikhina EI, Pratt CM, Rupprecht CP, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Mastocytosis and Mast Cell Activation Disorders: Clearing the Air. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11270. <https://doi.org/10.3390/ijms222011270>.
- Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>.
- Касихина ЕИ, Потеев НН, Иванова МА, Жукова ОВ, Новожилова ОЛ, Острецова МН, Океанаева А. Клиничко-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы. *Российский аллергологический журнал*. 2024;21(1):74–81. <https://doi.org/10.36691/RJA16906>.
- Kasikhina EI, Potekaev NN, Ivanova MA, Zhukova OV, Novozhilova OL, Ostretsova MN, Okenaveva A. Clinical and epidemiological features of cutaneous mastocytosis among the pediatric population of Moscow. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA16906>.
- Vakirlis E, Theodosiou G, Apalla Z, Arabatzis M, Lazaridou E, Sotiriou E et al. A retrospective epidemiological study of skin diseases among pediatric population attending a tertiary dermatology referral center in Northern Greece. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:99–104. <https://doi.org/10.2147/CCID.S130126>.
- Касихина ЕИ, Потеев НН, Кочетков МА, Жукова ОВ, Острецова МН, Медникова МА, Богдель АМ. Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы. *Медицинский совет*. 2023;17(6):180–185. <https://doi.org/10.21518/ms2022-005>.
- Kasikhina EI, Potekaev NN, Kochetkov MA, Zhukova OV, Ostretsova MN, Mednikova MA, Bogdel AM. Mastocytosis: retrospective analysis of maculopapular cutaneous form. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-005>.
- Rastogi V, Singh D, Mazza JJ, Parajuli D, Yale SH. Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophilia. *Clin Med Res*. 2018;16(1-2):16–28. <https://doi.org/10.3121/cmr.2017.1379a>.
- Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B et al. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):161. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020161>.

10. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77–92. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S206615>.
11. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS, Cateau A, Soppelsa F, Baude C et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002266>.
12. Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2684. <https://doi.org/10.3390/ijms22052684>.
13. Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):271–275. <https://doi.org/10.1111/pde.12291>.
14. Alvarez-Twose I, Vaño-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–821. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x>.
15. Lange M, Nedoszytko M, Renke J, Gled J, Nedoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):97–102. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x>.
16. Broesby-Olsen S, Carter M, Kjaer HF, Mortz CG, Møller MB, Kristensen TK et al. Pediatric Expression of Mast Cell Activation Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):365–377. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.009>.
17. Sandow L, Town A, Heinrich MC. Avapritinib treatment of aggressive systemic mastocytosis with a novel KIT exon 17 mutation. *Leuk Res Rep*. 2023;21:100409. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2023.100409>.
18. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1411–1414. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.026>.
19. Scudamore CL, Thornton EM, McMillan L, Newlands GF, Miller HR. Release of the mucosal mast cell granule chymase, rat mast cell protease-II, during anaphylaxis is associated with the rapid development of paracellular permeability to macromolecules in rat jejunum. *J Exp Med*. 1995;182(6):1871–1881. <https://doi.org/10.1084/jem.182.6.1871>.
20. Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016;279(3):211–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12410>.
21. Parente R, Giudice V, Cardamone C, Serio B, Selleri C, Triggiani M. Secretory and Membrane-Associated Biomarkers of Mast Cell Activation and Proliferation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7071. <https://doi.org/10.3390/ijms24087071>.
22. Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast Cell Mediators of Significance in Clinical Practice in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):397–410. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.011>.
23. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundl M et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(5):1097–1105. <https://doi.org/10.1080/10428190290021470>.
24. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):341–384. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.019>.
25. van Anrooij B, Kluijn-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BM, Oude Elberink JN. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(11):1585–1593. <https://doi.org/10.1111/all.12920>.
26. Никитин СС, Гусева НБ, Карцева АА, Леухин МВ, Леписева ИВ. Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(17):231–237. <https://doi.org/10.21518/ms2023-269>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Написание текста – Е.И. Касихина, А.А. Нада, М.Н. Острецова, О.В. Жукова

Сбор и обработка материала – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Обзор литературы – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Анализ материала – Е.И. Касихина, А.А. Нада

Редактирование – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, А.А. Нада

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, А.А. Нада

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Study concept and design – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Text development – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova

Collection and processing of material – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Literature review – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Material analysis – Elena I. Kasikhina, Ahmed Yasser Nada

Editing – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Ahmed Yasser Nada

Approval of the final version of the article – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Ahmed Yasser Nada

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; kasprof@bk.ru

Нада Ахмед Яссер, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmed_nada391@yahoo.com

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; kasprof@bk.ru

Ahmed Yasser Nada, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ahmed_nada391@yahoo.com

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Взаимосвязь метаболического синдрома и кишечной микробиоты: обзор литературы

А.Н. Баранова¹, О.Н. Глушко^{2✉}, olchic_gl1207@mail.ru, В.П. Васильева³, М.А. Федорова⁴, А.В. Володина⁵, К.П. Раевский¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

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

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

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Метаболический синдром – патологическое состояние, включающее в себя ожирение, повышенный уровень глюкозы крови, артериальную гипертензию и дислипидемию и являющееся глобальной проблемой современности. По данным исследования INTERHEART, метаболический синдром встречается более чем у 26% населения мира. В РФ у 40% проживающих имеются два составляющих компонента метаболического синдрома, у 11% – 3 и более. Помимо общеизвестных факторов риска развития метаболического синдрома, таких как генетическая предрасположенность, избыточное питание, гиподинамия, гормональные нарушения и др., в последние годы все большее внимание отводится изучению кишечной микробиоты и влиянию ее на метаболический синдром. Так, например, сравнение кишечной микробиоты людей с нормальным ИМТ и ожирением продемонстрировало различную видовую принадлежность микроорганизмов, заселяющих наш желудочно-кишечный тракт. Анализируя пациентов с диагнозом «Сахарный диабет 2-го типа», можно отметить уменьшение количества бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*), изменяющих чувствительность инсулина к тканям организма. Некоторые виды *Lactobacillus* способны нормализовать липидный обмен, снижать количество адипоцитов, уменьшать всасывание холестерина путем превращения его в нерастворимый копростанол. У пациентов с артериальной гипертензией отмечается дисбактериоз I и II степени, при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом – отсутствие дисбактериоза I степени и наличие дисбактериоза II и III степеней с превалированием условно-патогенных форм. Понимание роли микробиоты кишечника становится ключевым элементом не только в диагностике, но и в разработке эффективных методов лечения и применении их в комплексном лечении метаболического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, дисбактериоз

Для цитирования: Баранова АН, Глушко ОН, Васильева ВП, Федорова МА, Володина АВ, Раевский КП. Взаимосвязь метаболического синдрома и кишечной микробиоты: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2024;18(15):232–240. <https://doi.org/10.21518/ms2024-407>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The relationship between metabolic syndrome and intestinal microbiota: a review of the literature

Anita N. Baranova¹, Olga N. Glushko^{2✉}, olchic_gl1207@mail.ru, Valeria P. Vasilyeva³, Maria A. Fedorova⁴, Alexandra V. Volodina⁵, Kirill P. Raevskiy¹

¹ Military Medical Academy named after. S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

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

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁵ First St Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Metabolic syndrome is a pathological condition that includes obesity, elevated blood glucose levels, hypertension and dyslipidemia. This comorbid condition is a global problem of our time. According to the INTERHEART study, metabolic syndrome occurs in more than 26% of the world's population. In the Russian Federation, 40% of residents have 2 components of the metabolic syndrome, 11% have 3 or more of its components. In addition to well-known risk factors for the development of metabolic syndrome, such as genetic predisposition, overeating, physical inactivity, hormonal disorders and others, in recent years, increasing attention has been paid to the study of the intestinal microbiota and its effect on the metabolic syndrome. For example, a comparison of the intestinal microbiota of people with normal BMI and obesity showed different species of microorganisms

inhabiting our gastrointestinal tract. Analyzing patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus we can note a decrease in butyrate-producing bacteria (*Faecalibacterium prausnitzii* and *Roseburia*) that modify insulin sensitivity to body tissues. Some species of *Lactobacillus* are able to normalize lipid metabolism, reduce the number of adipocytes, reduce the absorption of cholesterol by converting it into insoluble coprostanol. In patients with arterial hypertension there is dysbacteriosis of I and II degree, in arterial hypertension with metabolic syndrome – absence of dysbacteriosis of I degree and presence of dysbacteriosis of II and III degrees, with prevalence of opportunistic forms. Understanding the role of intestinal microbiota becomes a key element not only in diagnosis, but also in the development of effective treatment methods and their application in complex treatment of metabolic syndrome.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, arterial hypertension, dysbiosis

For citation: Baranova AN, Glushko ON, Vasilyeva VP, Fedorova MA, Volodina AV, Raevskiy KP. The relationship between metabolic syndrome and intestinal microbiota: a review of the literature. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):232–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-407>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой состояние, характеризующееся комбинацией метаболических нарушений, таких как ожирение, повышенный уровень глюкозы в крови, артериальная гипертензия и дислипидемия [1]. Распространенность МС, по данным научных источников, составляет от 20 до 40% в зависимости от уровня жизни населения, а также культуры его питания и иных привычек [2, 3]. В исследовании INTERHEART метаболическим синдромом страдают около 26% взрослого населения всего мира [2, 4, 5]. В Российской Федерации около 40% населения страны имеют только 2 составляющих компонента МС, 11% – 3 и более [2, 4]. Чаше МС наблюдается у людей среднего и старшего возраста (30–40%) ввиду изменения генома и повышения уровня коморбидности в более зрелом и старческом возрасте. При наличии метаболического синдрома у людей пожилого возраста возрастает вероятность развития большего числа компонентов данного патологического состояния и изменений в кишечной микробиоте [2]. Несмотря на то что причины метаболического синдрома до конца не изучены, последние исследования указывают на возможную взаимосвязь между этим синдромом и составом микробиоты, населяющей желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6–9].

Микробиота – это совокупность микроорганизмов, преимущественно бактерий, которые обитают в нашем организме. Самой многочисленной микробиотой, колонизирующей тело человека, является микробиота кишечника. Микробиом принимает участие в обмене веществ, иммунной системе и пищеварении [6, 10]. Различные исследования показали, что существуют отличия в составе кишечной микробиоты (КМ) у лиц с метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми людьми [9, 10].

Также известно, что состав микробиоты, в т. ч. кишечной, находится под влиянием таких факторов, как питание, лекарственные препараты и физическая активность [9]. Питание с избыточным содержанием жиров и углеводов может приводить к изменениям в составе микробиоты и способствовать развитию метаболического синдрома. Однако точные механизмы, показывающие взаимосвязь МС с изменениями кишечной микробиоты, все еще представляют объект интереса и исследований [7, 11].

Поле эндокринологии также внесло свой вклад в исследование взаимосвязи метаболического синдрома и КМ. Гормональные нарушения, связанные с этим синдромом, такие как инсулинорезистентность, являются предпосылками для развития метаболического синдрома [12]. Некоторые исследования показали, что состав микробиоты может влиять на процессы метаболизма глюкозы и липидов, что делает его одним из возможных факторов, связанных с развитием метаболического синдрома [13].

Исследования показывают, что с возрастом микробиота теряет разнообразие и заменяется субдоминантными видами, уменьшается количество симбиотической микрофлоры, что приводит к снижению иммунитета, повышая риск заболеваний [9].

Однако необходимо отметить, что исследования в области взаимосвязи метаболического синдрома и кишечной микробиоты все еще активно проводятся и многое предстоит выяснить. Большинство исследований ведется на животных или органах-донорах, поэтому получение более точной и прямой информации о влиянии состава кишечной микробиоты на МС у людей требует дальнейших исследований [14].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – основной компонент метаболического синдрома. Данная патология является глобальной проблемой современности, достигнув эпидемического значения, и характеризуется профицитом калорий в рационе человека, нарушением обмена веществ и избыточным развитием жировой массы. Распространенность ожирения в мире растет угрожающими темпами, а его причины развития включают в себя сложное взаимодействие диетических, генетических и экологических факторов [15].

В развитии ожирения значимую роль имеют высококалорийное питание, гиподинамия, эндокринные нарушения, генетическая предрасположенность. На данные факторы влияет образ жизни, социально-экономический статус и многие другие воздействия [16]. Помимо традиционных факторов риска, в последнее время все чаще ведутся дискуссии о взаимосвязи ожирения с новым фактором – кишечной микробиотой [17]. Она признается

фактором, влияющим на возникновение и прогрессирование ожирения и связанных с ним заболеваний [18].

Главной взаимосвязью кишечной микробиоты и ожирения является питание. Именно оно способно привести к повышению веса, изменению метаболического обмена и тем самым оказывать влияние на качественный и количественный состав КМ. Дисбаланс микробной популяции кишечника (дисбиоз) связывают с возникновением метаболических расстройств, вызывающих ожирение [19].

Качественный состав КМ оказывает влияние на способность человеческого организма усваивать питательные вещества и регулировать использование энергии как таковой [18]. КМ является источником низкомолекулярных биоактивных молекул, принимает участие в обмене белков, поли- и олигосахаридов, влияет на регуляцию макро- и микронутриентов [13].

Современная наука представляет кишечную микробиоту как набор микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт. Их состав разнообразен и включает в себя более 500 видов с максимальным количеством обитания в толстом кишечнике [6]. В КМ человека выделяют три основных типа бактерий: *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и малое количество *Actinobacteria*. Соотношение перечисленных типов микроорганизмов зависит в первую очередь от человека, внутренних и внешних факторов [20].

На сегодняшний день немало исследований описывают более высокое соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* у людей, страдающих ожирением, другие же исследования упоминают о противоположных результатах. Данные противоречия могут быть связаны с использованием разных методов исследований, различий в размере выборки, клинической и антропометрической характеристик испытуемых (возраст, пол, степень ожирения), гетерогенностью исследований (разные географические данные испытуемых, этнические группы, рационы питания), а также с отсутствием у большинства исследований количественных данных [21–23].

В связи с вышеизложенным J. Gong et al. провели метаанализ с целью более детального изучения характера КМ. В данной работе авторы изучали последовательности гена 16S рРНК в кале в восьми исследованиях. Была поставлена цель: выяснить отличия в разнообразии КМ и их структуру у пациентов с ожирением, выявить универсальный набор маркеров КМ с целью прогнозирования ожирения, а также предсказать функциональные пути данных микробных сообществ [22].

Для выявления маркеров штаммов бактерий, ассоциированных с ожирением, провели комплексный анализ 4 282 образцов кала (контрольная группа с нормальным ИМТ – 2 236 человек, группа с избыточной массой тела – 1 152 участника, с простым некоморбидным ожирением – 894 человека). По моделям случайных и фиксированных эффектов были вычислены коэффициенты вероятности показателей, в т. ч. альфа-разнообразие бактерий (видовое разнообразие), бета-разнообразие (соотношение между региональным и местным видовым разнообразием), соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes*, общие роды между группами с простым ожирением и контрольной

группой, а также группами с избыточной массой тела и контрольной группой [22].

По данным всех восьми исследований, наблюдались отличия в структуре КМ как в группах с простым ожирением и контрольной группой, так и в группе с избыточной массой тела и контрольной группой ($p < 0,001$). Если говорить об альфа-разнообразии (видовом разнообразии), то между группами с простым ожирением и контрольной группой оно было различно и заметно выше в контрольной группе. Также в контрольной группе, по данным 2 исследований из 8, отмечалась большая численность КМ, и в одном из исследований – большая равномерность в этой же группе. Альфа-разнообразие в группах с избыточной массой тела и контрольной группой значительно не отличалось, наблюдалась большая численность КМ в контрольной группе (по данным 2 исследований из 8), а также значительно большая равномерность в контрольной группе (по данным одного из исследований) [22].

В большинстве рассмотренных исследований соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* было существенно выше у пациентов с простым ожирением и избыточной массой тела в сравнении с контрольной группой. В группе с простым ожирением относительное содержание *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* было выше, в то время как *Firmicutes* – ниже [21, 22].

J. Gong et al. удалось выделить 23 рода микроорганизмов, достоверно связанных с простым ожирением, и 14 родов, ассоциированных с избыточной массой тела. Относительная численность *Lachnospirillum* и *Faecalitalea* оказалась выше у людей с простым ожирением, в то время как 23 рода, включая *Christensenellaceae_R-7_group*, *Akkermansia*, *Alistipes* и *Butyricimonas*, в данной группе были ниже [22].

Также, по данным исследований, отмечено, что наличие дисбактериоза у человека способно привести к повышению уровня эндотоксинов в организме человека за счет продукции некоторыми микроорганизмами КМ липополисахаридов (ЛПС) [22, 24]. Микроорганизмы, продуцирующие липополисахариды (ЛПС), имеют наибольшую популяцию у людей, страдающих ожирением. Так, например, у больных с ожирением отмечено большее число *Desulfovibrionaceae*, которые способны вызывать ожирение по пути, зависящему от хронического воспаления при помощи ЛПС, вызывая эндотоксическую активность [22].

По данным других исследований, ожирение связывают с семейством *Christensenellaceae* и родами *Akkermansia*, *Bifidobacteria*, *Methanobacteriales* и *Lactobacillus*. Семейство *Christensenellaceae* связывают с потерей веса и несколькими путями экспрессии генов в подкожной жировой ткани, такими как N-гликирование белков и аминокислот. Его относительное количество обратно пропорционально ИМТ хозяина [22, 25, 26]. В исследованиях подтверждено, что *Christensenellaceae minuta* продуцирует высокие уровни ацетата и умеренные уровни бутирата, являющиеся короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК). КЦЖК регулируют энергетические процессы и липидный обмен, взаимодействуя с рецепторами, которые находятся в кишечнике, печеночной, мышечной и жировой тканях.

Рецептор бутирата GPR109a встречается в адипоцитах, где он помогает контролировать воспаление и пролиферацию клеток. Из этого следует, что сбалансированная продукция КЦЖК помогает бактериям регулировать липидный метаболизм, что, в свою очередь, оказывает влияние на развитие ожирения [22, 27].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и ожирения может помочь в лечении пациентов с ожирением, когда будет определена взаимосвязь между бактериальными штаммами и метаболическим профилем человека. Выделенные штаммы можно будет культивировать для передачи пациентам с ожирением. Такое продвижение может помочь в разработке персонализированной терапии для людей, страдающих данной проблемой [28].

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что микробиота кишечника имеет свои пути воздействия на патогенез ожирения, что можно использовать при профилактике и лечении ожирения.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В настоящее время появляется все больше данных о влиянии КМ на развитие инсулинорезистентности. У пациентов с инсулинорезистентностью преобладают бактерии, способные вырабатывать активные метаболические соединения, такие как КЦЖК. КЦЖК способны участвовать в обмене веществ, глюконеогенезе и таким образом изменять метаболизм глюкозы и чувствительность тканей к инсулину. Помимо этого, выработка КЦЖК приводит к изменению экспрессии рецепторов, отвечающих за проницаемость слизистой оболочки, что, в свою очередь, нарушает секрецию инкретинов. Факторами, способствующими подобным изменениям КМ, могут служить прием лекарственных препаратов, изменения гормонального статуса, режима и характера питания, наличие хронических заболеваний неинфекционного генеза или коморбидной патологии [29].

В течение жизни у человека снижается численность некоторых бутират-продуцирующих бактерий (например, *Roseburia*, *Faecalibacterium*) и повышается популяция условно-патогенных форм микроорганизмов (*Clostridium clostridioforme*), что может служить признаком сниженной толерантности к углеводам и приводить к развитию сахарного диабета [29].

По данным исследования, ожирение способствует развитию гипертрофии адипоцитов, что приводит к гипоксии, которая, в свою очередь, стимулирует выработку провоспалительных факторов и цитокинов. Такая инфильтрация жировой ткани способна приводить к снижению чувствительности инсулина другими клетками организма, т.е. к инсулинорезистентности, что является следствием гипергликемии [18].

Существует ряд научных исследований, изучающих влияние кишечной микробиоты на степень выраженности гипергликемии и инсулинорезистентности. Во всех исследованиях сравнивали качественный и количественный состав микроорганизмов кишечника у двух групп людей: страдающих СД2 и без него [8, 30–34].

Стоит отметить, что результаты различных исследований, направленных на изучение влияния микроорганизмов рода *Bacteroidetes*, противоречивы. Так, N. Larsen в 2010 г. сделал заключение, что у пациентов с СД2 в кишечнике обнаруживается большее число микроорганизмов рода *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*), преимущественно сахаролитических штаммов, и снижается численность *Firmicutes*, что говорит о возможной взаимосвязи данного соотношения с повышением инсулинорезистентности [31]. Однако шведские и китайские ученые в своих крупных исследованиях не зафиксировали этот феномен [33]. Данные исследования независимо друг от друга отметили снижение числа групп бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*), метаболизирующих клетчатку до бутирата, – основного источника энергии в кишечнике [30]. Также было зафиксировано снижение числа гликолитических бактерий [9].

В 2012 г. Цзюньцзе Цинь и другие китайские ученые в своем метагеномном исследовании обнаружили взаимосвязь между уменьшением числа грамположительных анаэробных бактерий рода *Clostridium* (*Clostridium coccoides*) у больных с СД2 в анамнезе [32].

В других исследованиях у больных с СД2 наблюдалась тенденция к уменьшению числа популяций бифидобактерий и увеличению количества грамотрицательных бактерий [8, 32–34].

У пациентов с инсулинорезистентностью было обнаружено большее содержание условно-патогенной формы, в частности *Escherichia coli* и *Betaproteobacteria* [31, 32]. Также у пациентов с СД2 отмечалось увеличение содержания рода *Lactobacillus*, особенно *L. Gasseri*, в кале [34]. Однако некоторые авторы данный феномен связывают с приемом метформина [30].

Таким образом, микробиота кишечника у больных с СД2 характеризуется снижением численности некоторых метаболически полезных микроорганизмов, например бактерий, продуцирующих бутират, который повышает чувствительность к инсулину тканями организма. Бутират может служить источником энергии для колоноцитов и увеличивать чувство насыщения. Он также может эффективно уменьшать воспаление, канцерогенез, окислительный стресс и улучшать барьерную функцию кишечника. Напротив, количество патогенных бактерий у пациентов с диабетом может быть увеличено. Более детальное изучение кишечной микробиоты способно помочь в диагностике инсулинорезистентности на более ранних этапах и, таким образом, способствовать более раннему вмешательству на этапах ее излечения.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ДИСЛИПИДЕМИЯ

Липидный обмен – сложный биохимический процесс, включающий в себя синтез липидов в гепатоцитах с последующим выведением их с желчью, абсорбцией в клетках кишечника и проникновением в ткани организма [1, 35]. Печень является главным местом синтеза жирных кислот, жиров, кетонных тел и холестерина (ХС). Регуляция холестерина обмена и кишечно-печеночная

циркуляция желчных кислот являются главными элементами, оказывающими воздействия на дислипидемию [35].

Липидные нарушения, а именно изменения уровня сывороточного ХС, триглицеридов (ТГ), нередко встречаются в клинической практике и также нередко способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, служа факторами риска летальности [1, 36]. Так, например, ХС, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и ТГ имеют тенденцию достигать максимальных уровней у мужчин в возрасте 50–59 лет и у женщин в возрасте 60–69 лет, что требует особого внимания при развитии данного состояния [1, 37].

Известно, что в регуляции обмена ХС существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава тонко- и толстокишечной микробиоты [35, 36]. Именно она под действием ХС-7 α -дегидроксилазы способна метаболизировать желчные кислоты (ЖК) [35]. При дефиците в рационе питания пребиотиков рН толстой кишки может начать отклоняться от нормальных значений. Его повышение изменяет количество лакто- и бифидобактерий, увеличивает образование дезоксихолевой кислоты, ЖК, ХС и триглицеридов [35, 38]. Однако при снижении рН в толстой кишке происходит связывание дезоксихолевой кислоты с пищевыми волокнами, что способствует выведению ее из организма человека [35, 36].

Дислипидемия в рамках метаболического синдрома проявляется обычно липидной триадой: сочетанием гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛ ЛВП) и повышением фракции мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [11, 35]. В литературе широко обсуждаются изменения кишечной микробиоты и ее особая роль в патогенезе развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) [39].

Основная масса ХС претерпевает превращение в печени до ЖК и затем выделяется в просвет кишечника. Гепатоциты и кишечная микробиота способствуют преобразованию ЖК в медленно всасывающиеся метаболиты [1, 39].

По данным исследования, у пациентов с желчнокаменной болезнью увеличивается содержание протеобактерий, уменьшается число бактерий родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira* и *Roseburia* [18]. Также сообщается, что больные с ЖКБ в составе своей кишечной микробиоты имеют большее число штаммов рода *Oscillospira*, грамположительных анаэробных микроорганизмов. Отличительной особенностью данных представителей является умение превращать первичную желчную кислоту (холовую) во вторичную (дезоксихолевою), обладающую большей способностью к желчевыделению [1, 39], что отличается от действия *Bacteroidetes*, уменьшающих уровень дезоксихолевой кислоты. Таким образом, благодаря ферментативному действию часть микроорганизмов обладает литогенным действием, ускоряя развитие ЖКБ [39].

Микроорганизмы рода *Bacteroides* и *Bifidobacterium* де-конъюгируют желчные кислоты, приводя к гипохолестеринемии [36]. Лактобациллы под действием липазы расщепляют жироподобные вещества, преобразуют первичные

ЖК во вторичные. Также известно об их способности конъюгировать линолевою кислоту, снижающую количество адипоцитов [36, 39].

По данным литературы, активность бифидобактерий в обмене ХС составляет около 74–84%, пропионовокислых бактерий – до 86%. Часть бифидо- и лактобактерий снижают всасывание ХС, превращая его в нерастворимый копростанол [36]. Пробиотический штамм *Lactobacillus rhamnosus* способен уменьшать уровень липидов в крови. *Akkermansia muciniphila* образует сигнальные молекулы, которые уменьшают всасывание жиров [38].

Также обнаружено, что рацион с преобладанием пищи, богатой жирами, снижает численность *Eubacterium coprostanoligenes*, а они, в свою очередь, снижают уровни сфингозина в сыворотке крови и кале, что оказывает синергический опосредующий эффект на дислипидемию, вызванную диетой с высоким содержанием жиров [14].

В одном из исследований наблюдали присутствие 5 различных типов микробиоты кишечника (*Oscillospira*, *Butyricicoccus*, *Ruminococcus torques* group, *Ruminococcus* и *Anaerotruncus* genus) из семейства *Oscillospiraceae*, каждая из которых играет свою роль в регуляции липидов: *Ruminococcus* и *Anaerotruncus* способны повышать уровень липидов в организме, в то время как *Oscillospira*, *Butyricicoccus* и группа *Ruminococcus torques* снижают уровень липидов. Роды *Dorea*, *Coprococcus* и группа *Lachnospiraceae* NK4A136 из семейства *Lachnospiraceae*, *Lactobacillus* из семейства *Lactobacillaceae* и *Peptococcus* из семейства *Peptococcaceae* продемонстрировали двойную роль в регуляции липидного обмена. Эти микроорганизмы кишечника обладают способностью снижать уровень ХС ЛПНП, одновременно способствуя повышению уровня полезных липидов ЛПВП [11].

Выяснено, что представители *Bacteroides*, *Alistipes* и *Paraprevotella*, принадлежащие к типу *Bacteroidetes*, играют роль в модуляции дислипидемии посредством выработки КЦЖК: ацетата, пропионата и бутирата [11, 40]. Так, например, пропионат способен воздействовать на липогенез и метаболические процессы в печени. Другая часть жирных кислот – бутират абсорбируется колоноцитами в качестве энергетического субстрата. Ацетат является источником энергии мышц, сердца, мозга и почек, способен участвовать в образовании холестерина [1, 38].

Известны и другие возможности КМ в регуляции липидного обмена, что необходимо изучить в последующих работах.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

По данным исследований последних десятилетий, является все больше данных об изменении качественного состава КМ при артериальной гипертензии (АГ) и состояниях, предшествующих ее развитию. И напротив, при восстановлении качественного состава микробиоты – наличие возможности контроля и тормозящего действия на развитие и прогрессирование АГ путем воздействия

метаболитами КМ на звенья патологического процесса [12, 41, 42].

Особое значение данная взаимосвязь имеет для людей старше 60 лет, т. к. данная возрастная группа наиболее подвержена риску развития сердечно-сосудистых заболеваний – АГ и ишемической болезни сердца [43].

По данным одного микробиологического исследования, была попытка сравнить показатели КМ у пациентов с АГ, протекающей изолированно, и АГ на фоне метаболического синдрома. При изучении образцов кала экспресс-методом в группе больных АГ, протекающей изолированно, обнаружили дисбактериоз кишечника I и II степеней (42% и 58% соответственно). У больных АГ с МС выявлялись II и III степени дисбактериоза (31% и 69% соответственно), I степень дисбактериоза отсутствовала. Результаты статистической обработки материала выявили закономерность: снижение количества нормальной микрофлоры у больных АГ, и особенно у больных АГ с МС, отражает сниженную регуляторную функцию микрофлоры на различные сферы здоровья человека, в т. ч. на деятельность сердечно-сосудистой и эндокринной систем [7].

Качественный состав КМ при АГ с МС, по сравнению с АГ, протекающей изолированно, ассоциирован с более низким содержанием представителей нормальной микрофлоры (*Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, *E. coli*) и преобладанием факультативных условно-патогенных микроорганизмов (*Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и др.) [7, 12].

Эксперименты с фекальным трансплантатом на крысах показали, что изменения в КМ могут приводить к развитию АГ. Трансплантация от здоровых крыс снижает артериальное давление у спонтанно-гипертензивных крыс; к ним относятся крысы с генетически обусловленной артериальной гипертензией. Также дисбиотические изменения наблюдались и при моделировании гипертензии *in vivo* на крысах [41, 44]. Данным вопросом интересовались давно, еще в 1982 г. была высказана гипотеза о связи АГ с КМ после наблюдения повышения артериального давления у пациентов во время антибактериальной терапии [45].

Изучение кишечной стенки у спонтанно-гипертензивных крыс выявило меньшую длину ворсинок и меньшее количество бокаловидных клеток в кишечнике по сравнению с нормотензивными крысами. Наблюдались увеличенные фиброзные изменения и проницаемость кишечника [41, 44]. Уровни окклюдина и белков плотного соединения, включая клаудины, в тонкой кишке значительно снижены у спонтанно-гипертензивных крыс, что предполагает влияние этих белков на проницаемость кишечника и развитие АГ [41].

Повышенная проницаемость кишечной стенки, наблюдаемая при АГ, может приводить к накоплению микроорганизмов и их метаболитов в крови и вызывать хроническое системное субклиническое воспаление, влияющее на развитие АГ [41, 45, 46].

У спонтанно-гипертензивных крыс обнаружено увеличение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в 5 раз, а также изменения в соотношении бактерий, производящих

КЦЖК и лактат [12, 41, 42, 44]. Повышение лактата в крови может быть связано с дисбиозом в КМ [45].

Исследование 60 человек с первичной АГ показало наличие определенных микроорганизмов в КМ, отличающихся от контрольной группы, указывая на связь между КМ и АГ. У пациентов с первичной АГ встречались преимущественно представители *Klebsiella spp.*, *Parabacteroides merdae*, *Streptococcus spp.*, в группе контроля – *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающие способностью продуцировать КЦЖК [45].

КЦЖК, важные для развития АГ, производятся анаэробными бактериями, преимущественно типа *Firmicutes*, включая *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia spp.* У грызунов обнаружена связь бутират-продуцирующих бактерий со снижением уровня артериального давления (АД) после фекальной трансплантации [40, 41]. Бутират обладает противовоспалительными свойствами, подавляющими гистоновые ацетилазы и NF-κB-фактор, что уменьшает выработку провоспалительных цитокинов и активность Т-клеток [30, 41, 45]. Употребление пищи или препаратов, содержащих КЦЖК, может уменьшать количество провоспалительных цитокинов [40].

КЦЖК влияют на макроорганизм, взаимодействуя с обонятельными рецепторами, и увеличивают секрецию ренина и тонус сосудов, повышая АД [10, 41, 45, 47]. Исследования на грызунах показали, что при отсутствии рецептора Olfr78 уровни ренина и АД были ниже. КЦЖК также влияют на рецепторы G-белка в гладкомышечных клетках, оказывая вазодилатирующее действие и снижая АД [10, 41, 46, 47].

Бутират обладает способностью проникать через ГЭБ и влиять на гипоталамус, снижая АД у нормотензивных крыс. Однако эффект у спонтанно-гипертензивных крыс был меньше. У гипертензивных пациентов и грызунов наблюдается снижение микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, что увеличивает риск повышения АД. Использование пробиотиков в комплексной терапии может влиять на механизмы развития АГ, снижая АД [41].

Лактобактерии, например *Lactobacillus helveticus* и *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, могут снижать АД, синтезируя белки Ile-Pro-Pro и Val-Pro-Pro, ингибирующие АПФ [45, 47]. Также некоторые виды *Lactobacillus* и *Lactococcus* могут снижать АД, синтезируя ГАМК – миорелаксант гладкой мускулатуры. Это изменение обнаруживается только на начальных стадиях АГ, т. к. при прогрессировании происходит ремоделирование сосудов и чувствительность к внешним воздействиям снижается [47].

Обнаружение у пациентов с АГ большого количества стрептококков и *Klebsiella spp.* связано с образованием лактата и рядом воспалительных изменений. Количество стрептококков имело зависимость с систолическим и диастолическим АД [45]. Дисбиотические изменения при АГ способствуют развитию окислительного стресса, повышая уровень провоспалительных цитокинов, что изменяет синтез оксида азота и эндотелина-1, оказывающих влияние на АД [10, 41].

В печени и в кишечнике под влиянием микробиоты с большим содержанием *Prevotella spp.* синтезируется

триметил-амин- N-оксид (ТМАО), который способствует увеличению АД через усиление гипертензивного действия ангиотензина II [10, 41, 42]. Альдостерон, вырабатываемый адипоцитами в ответ на ангиотензин II, связывает ожирение с АГ, оба являются частью метаболического синдрома [45].

Таким образом, нам становятся понятны патогенетические механизмы при предгипертензивных состояниях и АГ, связанных с кишечной микробиотой и ее метаболитами. Становится возможным контроль АД через изменение микробиоты в комплексной терапии АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор подчеркивает роль кишечной микробиоты в развитии и течении метаболического синдрома и его ключевых компонентов, таких как ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, и артериальная гипертензия. При каждом компоненте метаболического синдрома наблюдаются качественные и количественные изменения микробиоты, некоторые из них более выражены при прогрессировании этих состояний и повышении коморбидности пациентов.

Важным аспектом является взаимосвязь между кишечной микробиотой и ожирением, которое не только является частью МС, но и вносит значительный вклад в развитие

других его компонентов. Исследования показывают, что коррекция диеты и использование пробиотиков могут оказывать положительное влияние на состояние кишечной микробиоты, предлагая новые подходы к профилактике и лечению метаболического синдрома.

Таким образом, кишечная микробиота представляет собой инструмент, который может быть использован для разработки инновационных стратегий лечения. На данный момент мы обладаем данными, которые дают возможность воздействовать на патогенетические механизмы формирования отдельных компонентов метаболического синдрома, следовательно, и на синдром в целом. Комплексное лечение метаболического синдрома может происходить с учетом особенностей и функций кишечной микробиоты, индивидуальных для каждого из компонентов синдрома. Предстоящие исследования должны сконцентрироваться на дальнейшем изучении этих корреляций, чтобы определить наиболее подходящие способы модуляции микробиоты для формирования метаболического здоровья, предупреждения и профилактики развития ассоциированных заболеваний, увеличения продолжительности жизни и улучшения качества жизни пациентов.



Поступила / Received 26.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024

Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

- Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022;43(4):611–653. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab037>.
- Успенский ЮП, Петренко ЮВ, Гулунов ЗХ. *Метаболический синдром*. СПб.: СПбГПМУ; 2017. 60 с.
- Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Метаболический синдром. *Системные гипертензии*. 2009;(1):49–52. Режим доступа: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/192>.
- Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2009;(1):49–52. (In Russ.) Available at: <https://www.syst-hypertension.ru/jour/article/view/192>.
- Калашникова МФ. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;(6):33–37. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/ef4/ef435561365ac4c1f8825ef6b39599be.pdf>.
- Kalashnikova MF. Metabolic syndrome: a modern view on the concept, methods of prevention, and treatment. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2013;(6):33–37. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/ef4/ef435561365ac4c1f8825ef6b39599be.pdf>.
- Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen JM, Tanomsup S, Onen CL et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2390–2398. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.053>.
- Покровская ЕВ, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):253–262. <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Pokrovskaya EV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):253–262. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Яковлева МВ, Смирнова ЛЕ, Червинцев ЮВ, Червинцев ВМ. Особенности микробиоты кишечника у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(4):87–93. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93>.
- Yakovleva MV, Smirnova LE, Chervinets YuV, Chervinets VM. Gut microbiota in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(4):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-200-4-87-93>.
- Hartstra AV, Bouter KE, Backhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):159–165. <https://doi.org/10.2337/dc14-0769>.
- Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(13):3509–3534. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1867054>.
- Драпкина ОМ, Кабурова АН. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(2):277–285. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>.
- Drapkina OM, Kaburova AN. Gut Microbiota Composition and Metabolites as the new Determinants of Cardiovascular Pathology Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(2):277–285. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-04-02>.
- Zhou X, Lian P, Liu H, Wang Y, Zhou M, Feng Z. Causal associations between gut microbiota and different types of dyslipidemia: a two-sample Mendelian randomization study. *Nutrients*. 2023;15(20):4445. <https://doi.org/10.3390/nu15204445>.
- Гриневич ВБ, Радченко ВГ. Микробиота кишечника и метаболический синдром. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11):11–19. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>.
- Grinevich VB, Radchenko VG. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-183-11-11-19>.
- Егшатын ЛВ, Кушханашхова ДА, Ермилова ЕС, Аскерханов РГ. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):5–16. <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Egshatyan LV, Kushkhanashkhova DA, Ermilova ES, Askerkhanov RG. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Wei W, Jiang W, Tian Z, Wu H, Ning H, Yan G et al. Fecal g. Streptococcus and g. Eubacterium coprostanoligenes group combined with sphingosine to modulate the serum dyslipidemia in high-fat diet mice. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4234–4245. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.031>.
- Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1025706. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025706>.

16. Aragón-Vela J, Solís-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, Álvarez-Mercado AI, Olivares-Arancibia J, Plaza-Díaz J. Impact of exercise on gut microbiota in obesity. *Nutrients*. 2021;13(11):3999. <https://doi.org/10.3390/nu13113999>.
17. Ахмедов ВА, Голоктионова АА, Исаева АС. Ожирение и микробиота кишечника. *Лечащий врач*. 2019;(7):68–71. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2019/07/15437346>.
18. Akhmedov VA, Goloktionova AA, Isaeva AS. Obesity and intestinal microbiota. *Lechaschi Vrach*. 2019;(7):68–71. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2019/07/15437346>.
19. Geng J, Ni Q, Sun W, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>.
20. Каштанова ДА, Ткачева ОН, Попенко АС, Тяхт АВ, Алексеев ДГ, Котовская ЮВ, Бойцов СА. Состав микробиоты кишечника у относительно здоровых жителей Москвы и Московской области с ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;154(6):29–35. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>.
21. Kashtanova DA, Tkacheva ON, Popenko AS, Tyakht AV, Alexeev DG, Kotoskaya YuV, Boytsov SA. Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;16(3):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>.
22. Sheykhsaran E, Abbasi A, Leylabadlo HE, Sadeghi J, Mehri S, Naeimi Mazraeh F et al. Gut microbiota and obesity: an overview of microbiota to microbial-based therapies. *Postgrad Med J*. 2023;99(1171):384–402. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-141311>.
23. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>.
24. Gong J, Shen Y, Zhang H, Cao M, Guo M, He J et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*. 2022;14(14):2993. <https://doi.org/10.3390/nu14142993>.
25. Fan S, Chen S, Lin L. Research progress of gut microbiota and obesity caused by high-fat diet. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1139800. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1139800>.
26. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(9):639–647. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3089>.
27. Li X, Li Z, He Y, Li P, Zhou H, Zeng N. Regional distribution of Christensenellaceae and its associations with metabolic syndrome based on a population-level analysis. *PeerJ*. 2020;8:e9591. <https://doi.org/10.7717/peerj.9591>.
28. Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Kronic MO et al. Obesity, gut microbiota, and metabome: from pathophysiology to nutritional interventions. *Nutrients*. 2023;15(10):2236. <https://doi.org/10.3390/nu15102236>.
29. Kropp C, Le Corf K, Relizani K, Tambosco K, Martinez C, Chain F et al. The Keystone commensal bacterium *Christensenella minuta* DSM 22607 displays anti-inflammatory properties both in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2021;11(1):11494. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90885-1>.
30. Sehgal K, Khanna S. Gut microbiota: a target for intervention in obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(10):1169–1179. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1963232>.
31. Чижков ПА, Лагутина СН, Котова ЮА, Сыромятников МЮ, Попов ВН, Зуйкова АА. Особенности разнообразия кишечной микробиоты у пациентов пожилого возраста с метаболическими нарушениями (обзор литературы). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023;9(3):366–382. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7>.
32. Chizhkov PA, Lagutina SN, Kotova YuA, Syromyatnikov MYu, Popov VN, Zuykova AA. Features of intestinal microbiota diversity in elderly patients with metabolic disorders (literature review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(3):366–382. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-7>.
33. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature115766>.
34. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*. 2010;5(2):9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.
35. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>.
36. Sato M, Dehvari N, Oberg AI, Dallner OS, Sandström AL, Olsen JM et al. Improving type 2 diabetes through a distinct adrenergic signaling pathway involving mTORC2 that mediates glucose uptake in skeletal muscle. *Diabetes*. 2014;63(12):4115–4129. <https://doi.org/10.2337/db13-1860>.
37. Sepp E, Kolk H, Loivukene K, Mikelsaar M. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people. *Microb Ecol Health Dis*. 2014;25(1):22857. <https://doi.org/10.3402/mehd.v25.22857>.
38. Ойноткинова ОШ, Никонов ЕЛ, Демидова ТЮ, Баранов АП, Крюков ЕВ, Дедов ЕИ, Каравашкина ЕА. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):94–101. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000784>.
39. Oynotkinova OS, Nikonov EL, Demidova TY, Baranov AP, Kryukov EV, Dedov EI, Karavashkina EA. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(9):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000784>.
40. Афинеевская АЮ, Мальков ОА, Говорукина АА. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2020;8(2):184–193. <https://doi.org/10.37482/2542-1298-2009>.
41. Afineevskaya AYU, Malkov OA, Govorukhina AA. The role of gut microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis and promising preventive measures (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2020;8(2):184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.37482/2542-1298-2009>.
42. Терешина ЕВ, Плетенева ОП, Осокина НЕ, Апросин ЮД, Закиев ЭР. Дислипидемии в старших возрастных группах: гендерные различия. *Атеросклероз*. 2013;9(1):14–20. Режим доступа: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/661>.
43. Tereshina EV, Pleteneva OP, Osokina NE, Aprosina YuD, Zakiev EP. Dyslipidaemias in the elderly and the very old: gender differences. *Atherosclerosis*. 2013;9(1):14–20. (In Russ.) Available at: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/661>.
44. Волокова НИ, Ганенко ЛА, Головин СН. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его метаболического профиля (часть 2). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):391–396. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>.
45. Volkova NI, Ganenko LA, Golovin SN. The role of gut microbiota in the development of obesity and its metabolic profile (part II). *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):391–396. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14098>.
46. Харитонов ЛА, Папышева ОВ, Маяцкая ТА, Котайш ГА. Состояние микробиоты кишечника при дислипидемии у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(11):76–82. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82>.
47. Kharitonova LA, Papisheva OV, Mayatskaya TA, Kotaysh GA. State of the microbiota of bowels with dislipidemii in the children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(11):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-76-82>.
48. Люстангелова РК, Долинный СВ, Пшеничная НЮ. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *ПМЖ*. 2019;(10):31–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnykh_infekciy_i_postinfektsionnykh_sindromov.
49. Tlyustangeleva RK, Dolinny SV, Pshenichnaya NYU. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *PMJ*. 2019;(10):31–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnykh_infekciy_i_postinfektsionnykh_sindromov.
50. Баранцевич НЕ, Конради АО, Баранцевич ЕП. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):460–466. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466>.
51. Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(5):460–466. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466>.
52. Хазова ЕВ, Сафина ДД. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):104–110. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>.
53. Khazova EV, Safina DD. State of the gut microbiota in patients with chronic heart failure. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(1):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>.
54. Бова АА. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: от понимания патогенеза к обоснованному лечению. *Военная медицина*. 2019;30(4):55–65. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/25990>.
55. Bova AA. Arterial hypertension in elderly patients: from understanding pathogenesis to rational treatment. *Voennaya Medicina*. 2019;30(4):55–65. (In Russ.) Available at: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/25990>.
56. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res*. 2017;120(2):312–323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>.
57. Котрова АД, Шишкин АН, Ермоленко ЕИ, Сарайкина ДА, Воловникова ВА. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(6):620–628. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628>.
58. Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraykina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota and hypertension. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*.

- 2020;26(6):620–628. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628>.
46. Драпкина ОМ, Ширококих ОЕ. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(4):567–574. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>.
Drapkina OM, Shirobokikh OE. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases and Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):567–574. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574>.
47. Каштанова ДА, Ткачева ОН, Бойцов СА. Микробиота кишечника и факторы кардиоваскулярного риска. Часть IV. Артериальная гипертензия, курение и микробиота кишечника. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):69–72. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>.
Kashtanova DA, Tkacheva ON, Boytsov SA. Gut microbiota and cardiovascular risk factors. Part IV. Arterial hypertension, smoking and the gut microbiota. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(1):69–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-69-72>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.П. Раевский
Написание текста – В.П. Васильева, М.А. Федорова, А.В. Володина
Обзор литературы – А.Н. Баранова, А.В. Володина, М.А. Федорова
Анализ материала – К.П. Раевский, О.Н. Глушко
Редактирование – А.Н. Баранова, О.Н. Глушко, В.П. Васильева
Утверждение окончательного варианта статьи – К.П. Раевский

Contribution of authors:

Concept of the article – Kirill P. Raevskiy
Text development – Valeria P. Vasilyeva, Maria A. Fedorova, Alexandra V. Volodina
Literature review – Anita N. Baranova, Maria A. Fedorova, Alexandra V. Volodina
Material analysis – Olga N. Glushko, Kirill P. Raevskiy
Editing – Anita N. Baranova, Olga N. Glushko, Valeria P. Vasilyeva
Approval of the final version of the article – Kirill P. Raevskiy

Информация об авторах:

Баранова Анита Никитична, студент, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0007-9332-7326>; nita.nova@yandex.ru
Глушко Ольга Николаевна, ординатор по специальности «хирургия», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0009-0003-1635-1374>; olchic_gl1207@mail.ru
Васильева Валерия Павловна, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0006-9292-165X>; valeriavas19@inbox.ru
Федорова Мария Анатольевна, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0009-0000-9790-0416>; masha.2206@yandex.ru
Володина Александра Валерьевна, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0009-0001-1913-5146>; vol.sasha@mail.ru
Раевский Кирилл Павлович, ординатор по специальности «кардиология», Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>; sicarius001@gmail.com

Information about the authors:

Anita N. Baranova, Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9332-7326>; nita.nova@yandex.ru
Olga N. Glushko, Resident in the Specialty "Surgery", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-1635-1374>; olchic_gl1207@mail.ru
Valeria P. Vasilyeva, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9292-165X>; valeriavas19@inbox.ru
Maria A. Fedorova, Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9790-0416>; masha.2206@yandex.ru
Alexandra V. Volodina, Student, First St Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-1913-5146>; vol.sasha@mail.ru
Kirill P. Raevskiy, Resident in the Specialty "Cardiology", Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>; sicarius001@gmail.com