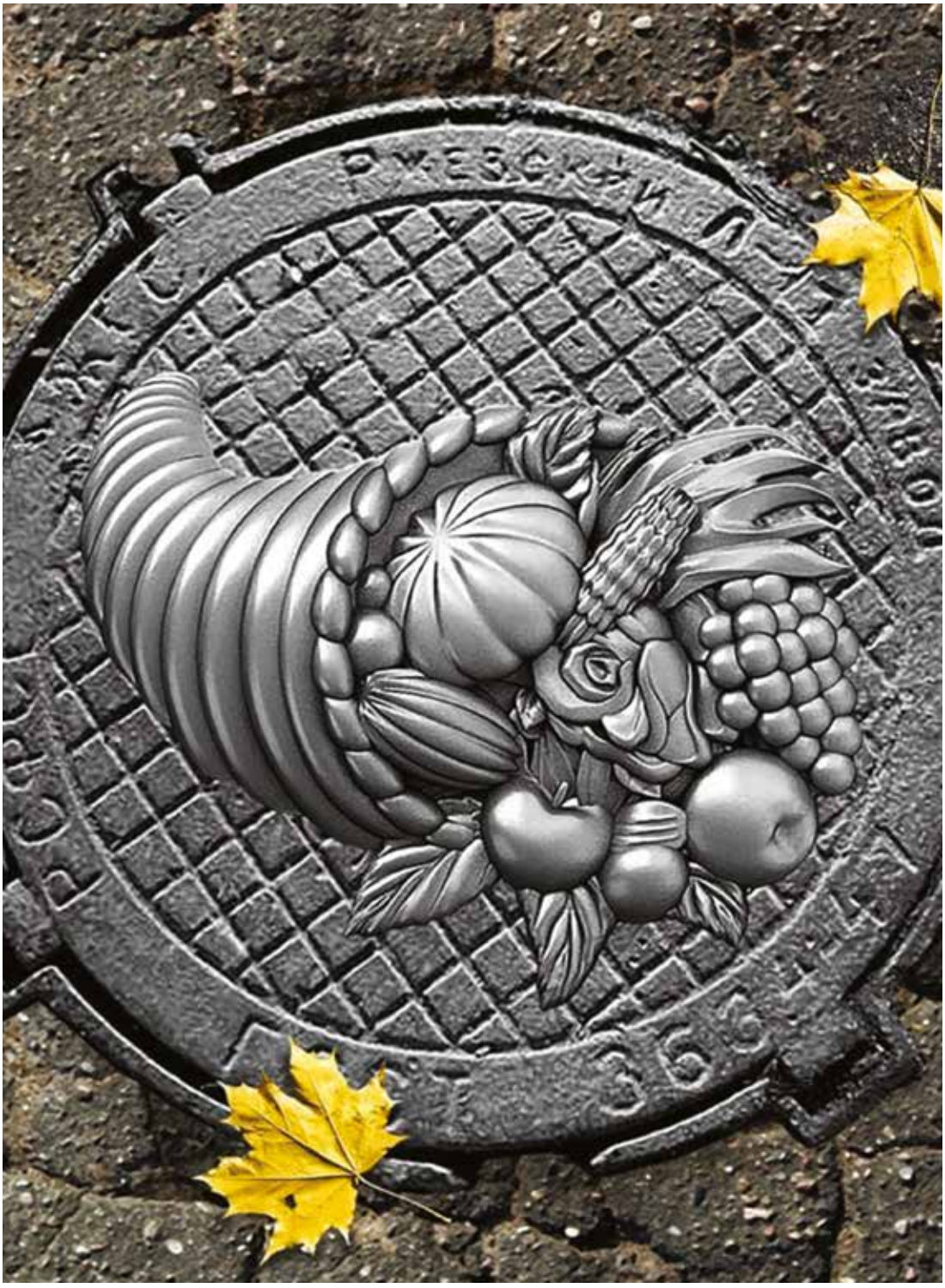
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2025 | Том 19 | № 8

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

GASTROENTEROLOGY

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

медицинский совет
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
2025 | Том 19 | №8

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

Гастроэнтерология

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:
Айдар Ишмухаметов, академик РАН, д.м.н., профессор

Редакция:
Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова
Ведущие редакторы: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Виктория Елисеева, Сергей Палилов, Мария Старицына, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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

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

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

Издание является специализированным и предназначено для медицинских и фармацевтических работников.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 29, стр. 4.
Дата выхода в свет 30 мая 2025 г.
Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC
© Медицинский совет, 2025

Год основания журнала: 2007
Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала **«Медицинский совет»** – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.
Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:

Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна*	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.04.2025
№5	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна* *гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна*	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	31.05.2025
№9	«Пульмонология / Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	31.07.2025
№13	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» *гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна*	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» *гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» *гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна* *гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна*	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» *гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» *гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	31.10.2025
№19	«Педиатрия» *гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.11.2025
№20	«Пульмонология / Аллергология» *гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» *гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.11.2025
№23	«Поликлиника» *гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2025

medical council
meditsinskiy sovet
2025 | Vol. 19 | No.8
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Gastroenterology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova
Editorial team: Lyudmila Golovina, Nataliya Marchenko, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov, Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

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

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

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

The publication is specialized and intended for medical and pharmaceutical workers.
According to the recommendations of the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), this industrial and practical periodical can be published and distributed without application of the information product mark.
Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on May 30, 2025.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

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:

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

List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.04.2025
No.5	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova* *Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko*	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2025
No.8	Gastroenterology *Issue chief editor Igor V. Maev*	31.05.2025
No.9	Pulmonology / Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	31.07.2025
No.13	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology *Issue chief editor Olga V. Zhukova*	30.09.2025
No.15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology *Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko* *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	31.10.2025
No.19	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.11.2025
No.20	Pulmonology / Allergology *Issue chief editor Sergey N. Avdeev*	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.11.2025
No.23	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2025

медицинский совет
2025 | Том 19 | №8
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

Главный редактор журнала:

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

Главный редактор номера:

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

Редакционный совет:

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

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

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

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения 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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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 (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

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

medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
2025 | Vol. 19 | No. 8

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

Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ
2025 | Том 19 | №8
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)
16+

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Оковитый С.В., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Гладков О.А., Васенина Е.Е., Гречишникова В.Р., Деева Т.А., Жаркова М.С., Осипенко М.Ф., Прашнова М.К., Приходько В.А., Райхельсон К.Л.
Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике» 8

Маевская М.В., Оковитый С.В., Абдулганиева Д.И., Винницкая Е.В., Голованова Е.В., Горшков А.Ю., Кононенко И.Б., Осипенко М.Ф., Райхельсон К.Л., Снеговой А.В., Тыренко В.В., Шовкун Л.А.
Материалы экспертного совета на тему «Морфолиния тиазотат: от механизмов действия до клинической практики. Оптимизация клинического применения» 17

Заболевания пищевода и желудка

Маев И.В., Заборовский А.В., Юренев Г.Л., Тарарина Л.А., Юнина Д.В., Лобанова Е.Г., Андреев Д.Н., Соколов Ф.С., Ульянкина Е.В., Лежнева Ю.А.
Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в условиях реальной клинической практики: многоцентровое наблюдательное исследование 24

Губанова А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И.
Эпителий-протективная терапия пациентов с аутоиммунным гастритом при различном статусе инфицирования *Helicobacter pylori* 32

Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.
Гастропарез нужно выявлять и лечить. 39

Козырь Е.П., Коломыцева В.С., Лагутина С.Н., Скуратова О.С.
Взаимодействие *Candida albicans* и *Helicobacter pylori* как вероятная невозможность достижения целей эрадикационной терапии: клинический случай 52

Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г.
Коморбидный пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: особенности выбора ингибитора протонной помпы . . 56

Заболевания билиарной системы и печени

Маевская М.В., Оковитый С.В., Приходько В.А.
Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор) 64

Каршина О.О., Сабиров И.С.
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени у больных пожилого возраста: неинвазивная диагностика и методы оценки фиброза печени. 72

Приходько В.А., Оковитый С.В.
Препараты L-орнитина как модуляторы соматотропной оси для коррекции саркопении при хронических болезнях печени. 80

Скуратова О.С., Самойлова Ю.С., Реутская В.В., Самойлов М.С., Лагутина С.Н., Пашкова А.А.
Влияние терапии кортикостероидами на развитие цирроза печени: клиническое наблюдение 94

Скворцов В.В., Коломыцев В.В., Горюнова Л.В.
Алкогольная болезнь печени – глобальная проблема здравоохранения: патогенез, диагностика и современные подходы к лечению 100

Брехунец Р.М., Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кулиева А.К.
Диагностическая точность предиктивных индексов оценки стеатоза и фиброза печени в сравнении с транзиентной эластографией у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 113

Веселова Н.Е., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Фурсова Я.Е.
Ассоциация клинических проявлений инвазии *Opisthorchis felineus* с повышенным уровнем индекса FIB-4 120

Павлов А.И., Балабанов А.С., Бакирова В.Э., Каракозов А.Г., Андреев Д.Н., Молодова А.И., Еремин М.Н.
Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени 126

Гомонова В.П., Райхельсон К.Л., Кащенко В.А., Лодыгин А.В., Карев В.Е.
Валидация шкал FibroScan-AST (FAST) и Agile 3+ при метаболически ассоциированной болезни печени на российской когорте пациентов 134

Заболевания кишечника

Пахомова И.Г.
Синдром раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции: аспекты терапии на клиническом примере 144

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А.
Нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом. 152

Гаус О.В., Ливзан М.А., Гавриленко Д.А.
Хронический запор: от синдрома к диагнозу и эффективной терапии 162

Абдулганиева Д.И., Мясоутова Э.Р., Шамсутдинова Н.Г., Купкенова Л.М., Одинцова А.Х., Хасаншина А.Ю., Черемина Н.А., Садыкова Л.Р.
Особенности изменений минеральной плотности костной ткани у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника молодого возраста 170

Гилюк А.В., Андреев Д.Н., Юренев Г.Л., Кучерявый Ю.А., Маев И.В.
Эффективность комбинации консервативных методов лечения с терапией по принципу биологической обратной связи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора. 178

Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Новожилов Н.В.
Влияние антибактериальной и пробиотической терапии на восстановление сниженного уровня фекальной эластазы у пациентов без визуализационных признаков поражения поджелудочной железы 187

Мухаметова Д.Д., Каюмова И.А., Эмади Ф., Киршина А.Р., Одинцова А.Х., Андреев М.С., Нуретдинов Р.М., Абдулганиева Д.И.
Сложность дифференциальной диагностики болезни Крона и хронической абдоминальной ишемии: клиническое наблюдение. 194

16+

medical council
meditsinskiy sovet
2025 | Vol. 19 | No.8
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Content

Content

News, discoveries and events 8

Okovityi S.V., Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Gladkov O.A., Vasenina E.E., Grechishnikova V.R., Deeva T.A., Zharkova M.S., Osipenko M.F., Prashnova M.K., Prikhodko V.A., Raikhelson K.L.
Materials of the Expert Council "Ornithine in Oncological Practice" 8

Maevskaya M.V., Okovityi S.V., Abdulganieva J.I., Vinnitskaya E.V., Golovanova E.V., Gorshkov A.Yu., Kononenko I.B., Osipenko M.F., Reichelson K.L., Snegovoy A.V., Tyrenko V.V., Shovkun L.A.
Materials of the expert council on the topic "Morpholinium thiosate: from mechanisms of action to clinical practice. Optimization of clinical application" 17

Diseases of the esophagus and stomach

Maev I.V., Zaborovskiy A.V., Yurenev G.L., Tararina L.A., Yunina D.V., Lobanova E.G., Andreev D.N., Sokolov F.S., Ulyankina E.V., Lezhneva Yu.A.
Efficacy and safety of pantoprazole in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease in real-world clinical practice: A multicenter observational study 24

Gubanova A.V., Livzan M.A., Mozgovoi S.I.
Epithelium-protective therapy for patients with autoimmune gastritis with different status of *Helicobacter pylori* 32

Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S.
Gastroparesis needs to be detected and treated 39

Kozyr E.P., Kolomytseva V.S., Lagutina S.N., Skuratova O.S.
The interaction of *Candida albicans* and *Helicobacter pylori* as a probable impossibility of achieving the goals of eradication therapy: A clinical case 52

Selivanova G.B., Poteshkina N.G.
Comorbid patient with gastroesophageal reflux disease: Features of the choice of proton pump inhibitor 56

Liver diseases

Maevskaya M.V., Okovityi S.V., Prikhodko V.A.
Morpholinium thiazotati in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review) 64

Karshina O.O., Sabirov I.S.
Metabolic-associated fatty liver disease: Noninvasive diagnosis and assessment of liver fibrosis 72

Prikhodko V.A., Okovityi S.V.
L-Ornithine salts as somatotropic axis modulators for the correction of sarcopenia in chronic liver disease 80

Skuratova O.S., Samoilova Yu.S., Reutskaya V.V., Samoilov M.S., Lagutina S.N., Pashkova A.A.
The effect of corticosteroid therapy on the development of liver cirrhosis: A clinical case 94

Skvortsov V.V., Kolomytsev V.V., Goryunova L.V.
Alcoholic liver disease as a global health problem: Pathogenesis, diagnosis, and modern treatment approaches 100

Brekhunets R.M., Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kulieva A.K.
Diagnostic accuracy of predictive indices for assessing liver steatosis and fibrosis as compared to transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease 113

Veselova N.E., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Tonkikh Ju.L., Fursova Ya.E.
Association of clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* invasion with elevated FIB-4 index levels 120

Pavlov A.I., Balabanov A.S., Bakirova V.E., Karakozov A.G., Andreev D.N., Molodova A.I., Eremin M.N.
Evaluation of the efficacy of a hepatoprotector for the treatment of toxic (drug-induced) liver injury 126

Gomonova V.P., Raikhelson K.L., Kashchenko V.A., Lodygin A.V., Karev V.E.
Validation of the FibroScan-AST (FAST) and Agile 3+ score in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a Russian cohort of patients 134

Bowel disease

Pakhomova I.G.
Irritable bowel syndrome after acute intestinal infection: Aspects of therapy on a clinical example 144

Bikbavova G.R., Livzan M.A., Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko N.A.
Neutrophil extracellular traps in patients with ulcerative colitis 152

Gaus O.V., Livzan M.A., Gavrilenko D.A.
Chronic constipation: From syndrome to diagnosis and effective therapy 162

Abdulganieva D.I., Myasoutova E.R., Shamsutdinova N.G., Kupkenova L.M., Odintsova A.Kh., Khasanshina A.Yu., Cheremina N.A., Sadykova L.R.
Features of changes in bone mineral density in young patients with inflammatory bowel diseases 170

Gilyuk A.V., Andreev D.N., Yurenev G.L., Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V.
Efficacy of conventional treatments combined with biofeedback therapy in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome 178

Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Novozhilov N.V.
Effect of antibacterial and probiotic therapy on the restoration of low fecal elastase levels in patients without imaging findings of pancreatic injuries 187

Mukhametova D.D., Kayumova I.A., Emadi F., Kirshina A.R., Odintsova A.Kh., Andreev M.S., Nuretdinov R.M., Abdulganieva D.I.
Difficulty of differential diagnosis of Crohn's disease and chronic abdominal ischemia: Case report 194

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-237

Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике»

С.В. Оковитый✉, okovityy@mail.ru, **М.Ю. Надинская, М.В. Маевская, О.А. Гладков, Е.Е. Васенина, В.Р. Гречишникова, Т.А. Деева, М.С. Жаркова, М.Ф. Осипенко, М.К. Прашнова, В.А. Приходько, К.Л. Райхельсон**

Среди нежелательных реакций при проведении химиотерапии лекарственные поражения печени (ЛПП) занимают одно из ведущих мест. Ряд ЛПП протекает с гипераммониемией (ГА), развитие которой может приводить к вынужденным перерывам в проведении химиотерапии, а при применении некоторых средств ассоциировано с 25–45%-ным риском летального исхода. Среди всех гипоаммониемических препаратов только для орнитина (L-ornithine L-aspartate, LOLA) удалось найти исследования по изучению эффективности у онкологических пациентов. Входящие в состав LOLA аминокислоты принимают участие в детоксикации эндогенного аммиака в печени и других органах, а также оказывают дополнительные метаболические эффекты. Результаты нескольких несравнительных и нерандомизированных клинических исследований показали эффективность орнитина в лечении ГА, обусловленной специфическими и неспецифическими механизмами у онкологических пациентов. Эксперты высказали свою точку зрения по проведенным исследованиям, рассмотрели основные направления для применения LOLA в практической работе и определили перспективы для дальнейших исследований.

Materials of the Expert Council “Ornithine in Oncological Practice”

Sergey V. Okovityi✉, okovityy@mail.ru, **Maria Yu. Nadinskaia, Marina V. Maevskaya, Oleg A. Gladkov, Elena E. Vasenina, Vasilisa R. Grechishnikova, Tatiana A. Deeva, Maria S. Zharkova, Marina F. Osipenko, Mariya K. Prashnova, Veronika A. Prikhodko, Karina L. Raikhelson**

Among chemotherapy-related adverse events, drug-induced liver injury (DILI) is one of the most prevalent. In some cases, DILI is accompanied by hyperammonaemia (HA), which can disrupt chemotherapy cycles, and is associated with 25–45% mortality rates when specific antitumor agents are used. Efficacy studies in cancer patients were only found for ornithine (L-ornithine L-aspartate, LOLA) among all ammonia-lowering strategies. The amino acids in LOLA help to detoxify ammonia in the liver and other tissues, while also having several other metabolic effects. The experts expressed their viewpoints on the conducted studies, reviewed the main directions for applying LOLA in current clinical practice, and identified prospects for further research.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), злокачественные новообразования (ЗНО) среди причин смертности во всем мире занимают второе место после сердечно-сосудистых катастроф.

Совершенствование диагностики и лечения ЗНО привело к увеличению выживаемости пациентов, но одновременно – к росту числа нежелательных реакций на различные методы противоопухолевого лечения, среди которых лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют весомую долю. Ряд ЛПП протекает с гипераммониемией (ГА), оценка распространенности которой затруднительна в связи с отсутствием общепринятых диагностических алгоритмов. Сложности выявления ГА также связаны с неспецифичностью ее симптомов, вариабельностью сроков манифестации, полипрагмазией (применение многокомпонентных схем как собственно противоопухолевой, так и сопроводительной терапии), фоновыми и/или сопутствующими заболеваниями и/или осложнениями. По различным данным, ГА выявляется на том или ином этапе лечения у 0,6–8,7% онкологических пациентов, однако в силу вышеописанных причин эти цифры, вероятнее всего, существенно занижены [1–3].

Согласно результатам байесовского анализа данных фармаконадзора ВОЗ, наиболее часто ГА развивается на фоне приема цитостатических и цитотоксических агентов (фторурацила и других фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, аспарагиназы и ее производных), ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб и др.), моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецептору (бевацизумаб, рамуцирумаб), конъюгатов моноклональных антител с цитотоксинами (гемтузумаб

озогамицин, ровалпитузумаб тесирин). Среди перечисленных препаратов частота развития ГА определена лишь для аспарагиназы и отнесена к категории «нечасто» (0,1–1%), в то время как по другим соединениям достаточный объем эпидемиологических данных отсутствует [2].

Ранжирование препаратов по риску развития ГА согласно отношению шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) показало, что из группы фторпиримидинов фторурацил демонстрирует наиболее высокую ассоциацию с ГА: применение этого препарата увеличивает шансы ГА в 32,5 раза. При приеме капецитабина шансы развития ГА увеличиваются в 4,7 раза, при приеме тегафура – в 1,9–2,2 раза [3].

К развитию ГА могут приводить препараты фолиниевой кислоты и глюкокортикоиды, входящие в ряд режимов химиотерапии (ХТ), некоторые моноклональные антитела и противоопухолевые ингибиторы тирозинкиназ. Развитие ГА может приводить к вынужденным перерывам в проведении ХТ, нередко ставящим под угрозу общую эффективность лечения [4]. Наибольший риск летальности при развитии ГА ассоциирован с приемом пэгаспаргазы (до 45%), циклофосфамида (до 43%), метотрексата (до 42%), винкристина (до 38%) и дактиномицина (до 25%) [2].

Положение 1. Точная частота развития гипераммониемии у онкологических пациентов на фоне приема противоопухолевой терапии не установлена, описанная в отдельных исследованиях частота 0,6–8,7%, по-видимому, является заниженной. Наибольший риск гипераммониемии и связанной с ней летальности наблюдается при применении цитостатических и цитотоксических агентов (УДД – 3; одобрение – 100%).

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРАММОНИЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Специфические механизмы гипераммониемии

Все антагонисты пуринов и пиримидинов косвенно способствуют накоплению аммиака за счет ингибирования соответствующих путей утилизации азота [5]. Фторурацил при первичной или вторичной недостаточности ферментных систем детоксикации превращается во фторацетат и в форме фторацетил-коэнзима А блокирует аконитазу, снижая энергопродукцию и образование оксалоацетата в цикле Кребса и тем самым нарушая протекание цикла мочевины [6]. Тегафур не только является пролекарством фторурацила, но и образует аммиак как собственный побочный продукт метаболизма [7]. Аммиак также высвобождается при дезаминировании цитарабина, скорость реакции имеет высокую межиндивидуальную вариабельность [8].

Предположительно, препараты платины могут аналогичным фторурацилу образом ингибировать цикл Кребса и разобщать его с циклом мочевины [6], дополнительно угнетать последний путем активации митохондриального пути апоптоза [9], а также временно повышать интенсивность аммониогенеза в почечных канальцах [10]. Карбоплатин и этопозид в эксперименте угнетают экспрессию карбамоилфосфатсинтетазы-1 на посттранскрипционном уровне [11]. L-аспарагиназа способна вызывать ГА за счет своего основного механизма действия, заключающегося в гидролизе плазменного аспарагина с образованием аспартата и аммиака, а также второстепенного участия в превращении глутамина в глутамат с высвобождением дополнительной молекулы аммиака [12]. ГА на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб и др.) потенциально может быть связана с угнетением ангиогенеза, нарушениями печеночной гемодинамики и проницаемости эндотелиальных барьеров [13], а также вторичным дефицитом L-карнитина [14].

Ряд ЗНО – гепатоцеллюлярный рак, множественная миелома, нейроэндокринные опухоли, гастроинтестинальная стромальная опухоль – способны самостоятельно приводить к развитию ГА как паранеопластического явления за счет поражения клеток печени, интенсивного катаболизма аминокислот и продукции аммиака опухолевыми клетками, снижения активности глутаминсинтетазы, а также приобретенного дефицита орнитинкарбамоилтрансферазы и орнитина. В этих случаях инициация ХТ может усугублять уже существующую ГА или становиться триггером ее возникновения [15, 16].

Наиболее изученные специфические биохимические механизмы развития ГА на фоне приема ХТ отражены на *рисунке*.

Неспецифические механизмы гипераммониемии

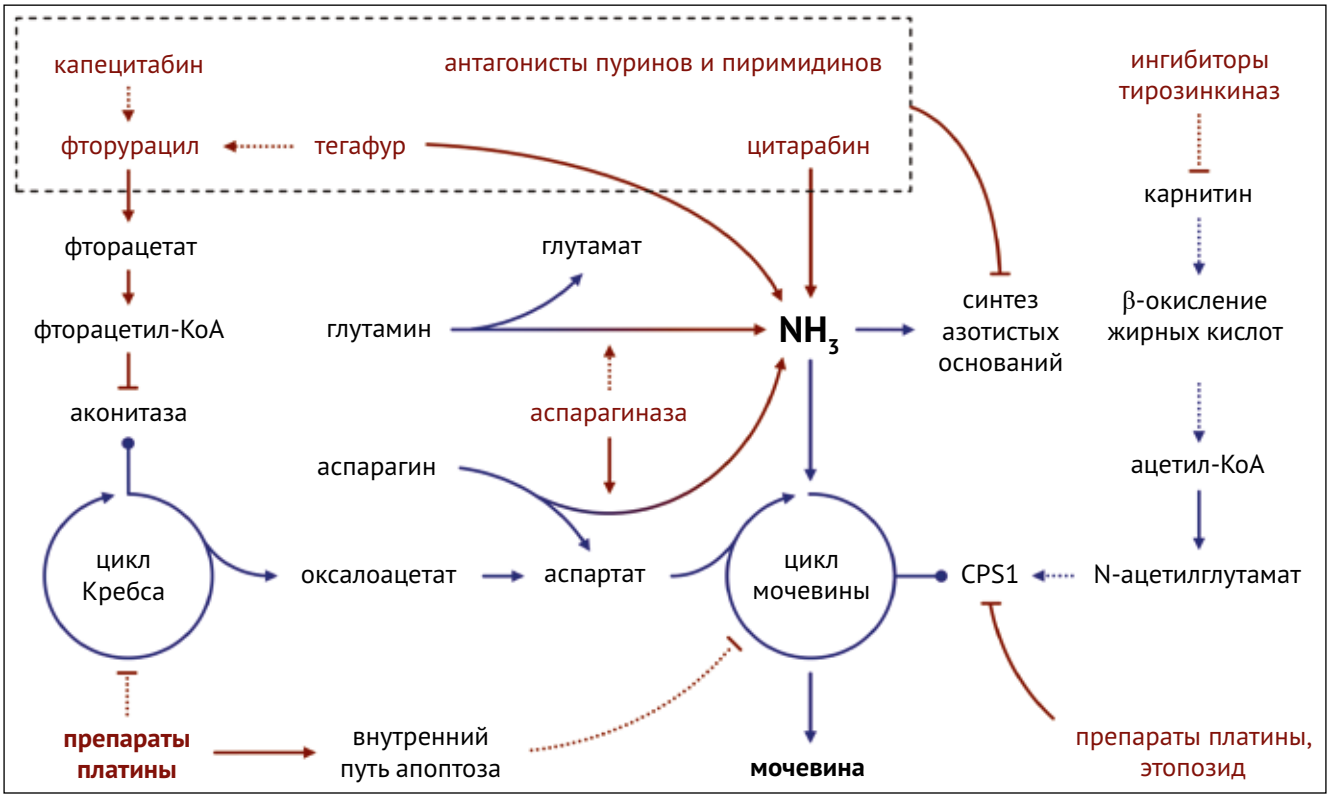
Неспецифические механизмы ГА, развивающиеся на фоне ХТ, включают ЛПП с развитием печеночной недостаточности, распад опухолевых клеток и катаболизм белка, образование портосистемных коллатералей в результате тромбоза воротной вены, парентеральное питание, дисрегуляцию обмена глутамина, снижение экскреторной функции почек и клиренса мочевины, нарушение состава кишечного микробиома с колонизацией кишки активными продуцентами аммиака и повышением проницаемости кишечного барьера [16, 17–19]. Последний механизм рассматривается как один из основных для циклофосфамида [20]. Существенный вклад в развитие клинической симптоматики ГА может вносить реактивация вирусов гепатитов на фоне ХТ и исходная патология печени (гепатит или цирроз печени).

К усилению ГА и ее клинической манифестации на фоне ХТ могут приводить другие неспецифические факторы, которые служат провоцирующими для развития печеночной энцефалопатии: инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, запор, дегидратация, электролитные нарушения, неконтролируемое использование диуретиков, употребление алкоголя, прием бензодиазепинов, избыточное употребление белка, саркопения [21]. Кроме этого, следует учитывать прием других лекарственных препаратов, которые могут вызывать ГА: антиэпилептические, антипсихотические препараты [2].

Еще одним неспецифическим фактором, способствующим манифестации ГА, служит саркопения. Ее частота у онкологических пациентов очень высока: так, до начала лечения саркопения выявляется у 58,0% пациентов с раком головы и шеи [22], 29,5% – при опухолях пищевода [23], 7,0–76,8% – при раке желудка [24, 25],

Рисунок. Биохимические механизмы развития гипераммониемии при применении некоторых противоопухолевых лекарственных средств

Figure. Biochemical mechanisms of hyperammonemia development during the use of some antitumor drugs



КоА – коэнзим А, CPS1 (carbamoylphosphate synthase 1) – карбамоилфосфатсинтаза-1. Сплошные линии – прямое взаимодействие или влияние, пунктирные линии – косвенное и/или предполагаемое взаимодействие или влияние, красные линии – процессы, способствующие увеличению уровня аммиака, синие линии – процессы, способствующие уменьшению уровня аммиака.

33,3–51,6% – раке шейки матки [26, 27], 68,8% – раке мочевого пузыря [28]. В процессе проведения противоопухолевого лечения риск развития саркопении увеличивается [23, 26]. Наличие саркопении при ЗНО способствует снижению не только общей и безрецидивной выживаемости, но и эффективности ХТ с одновременным повышением ее токсичности, в т. ч. в связи с изменением параметров фармакокинетики препаратов [29–32].

Положение 2. Гипераммониемия у онкологических пациентов развивается за счет специфических механизмов – при приеме определенных химиотерапевтических препаратов и неспецифических механизмов – при приеме большинства противоопухолевых препаратов, действии других патологических факторов (УДД – 2; одобрение – 100%).

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАММОНИЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Диагностика ГА включает клинические и лабораторные методы [21, 33].

Клиническая диагностика

Клинические признаки ГА неспецифичны и проявляются изменением сознания, неврологическими нарушениями, когнитивными расстройствами [21]. Также описана ассоциация ГА с астенией, анорексией [34], рвотой, признаками острой печеночной недостаточности [35].

Клиническая симптоматика ГА наиболее подробно описана при развитии печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени (врожденные дефекты цикла синтеза мочевины в данном документе не обсуждаются) [36]. При появлении аналогичной симптоматики у пациента с признаками ЛПП [6] в первую очередь необходимо принять во внимание возможность развития ГА. Применение фторурацила или аспарагиназы может сопровождаться молниеносным развитием ГА.

По аналогии с печеночной энцефалопатией у пациентов с циррозом в ряде случаев ГА может протекать скрыто и проявляться только изменением когнитивных функций – скорости познавательной деятельности, скорости реакции. Для выявления этих нарушений используются психометрические тесты (тест связи чисел, тест «цифра – символ»), оценка скорости реакции – критическая частота слияния мельканий, тест контроля торможения.

Лабораторная диагностика

Измерение концентрации аммиака с помощью экспресс-метода может быть полезным в случаях дифференциальной диагностики измененного сознания [21].

Целесообразность измерения уровня аммиака пациентам без клинических признаков нарушения сознания до назначения и во время проведения ХТ или смены ее режимов представляется сложным вопросом, что обусловлено несколькими факторами [2, 13, 37, 38]. Во-первых, реальная распространенность ГА среди пациентов,

получающих противоопухолевое лечение, в РФ доподлинно не определена. Во-вторых, существующие данные о препаратах с высоким риском развития ГА в основном ограничены публикациями клинических случаев, а профильные регистры заполняются несистематически или отсутствуют (в частности, в РФ) [2, 13, 37, 38]. В-третьих, для обеспечения валидности результата энзиматического анализа концентрации аммиака требуется соблюдение ряда условий на преаналитическом этапе. Так, наличие гемолиза, задержка разделения образцов или их неправильное хранение могут привести к искусственно завышенным результатам [17, 39]. Наконец, в-четвертых, в каждом отдельном случае требуется тщательная оценка всех специфических и неспецифических механизмов ГА [6].

Помимо этого, следует учитывать влияние полученного результата анализа на последующее принятие решений о назначении или продолжении необходимого лечения – как противоопухолевого, так и гипоаммониемического.

Положение 3. Клинические симптомы гипераммониемии у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, проявляются изменением сознания, неврологическими нарушениями, изменением когнитивных функций; в случаях дифференциальной диагностики измененного сознания может быть полезным измерение концентрации аммиака экспресс-методом (УДД – 4; одобрение – 100%).

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Утвержденных схем лечения и рекомендаций по ведению онкологических пациентов с ГА не опубликовано. Среди всех причин ГА наиболее разработаны схемы лечения у пациентов с циррозом печени [21], врожденными нарушениями цикла мочевины [40, 41], с эпилепсией, принимающих вальпроат натрия [42].

При клинически выраженной ГА у пациентов, принимающих ХТ, действуя по аналогии с вышеприведенными рекомендациями, целесообразно: рассмотреть вопрос об уменьшении дозы противоопухолевых препаратов (или полностью отменить при тяжелой энцефалопатии); воздействовать на неспецифические механизмы ГА; одновременно с этим следует выполнять общие мероприятия и проводить гипоаммониемическую терапию. В клинической практике придерживаются общих мероприятий по контролю жизненно важных функций и основных лабораторных параметров, кратковременно ограничивают содержание белка в питании, обеспечивают адекватную калорийность рациона.

Среди средств гипоаммониемической терапии рассматриваются: стимуляторы цикла мочевины и улучшения клиренса аммиака через альтернативные пути; уменьшение продукции аммиака в кишке, использование метаболически активных соединений, которые служат альтернативой мочевине для выведения азота (скавенджеры аммиака – фенилацетат и бензоат натрия – не зарегистрированы в РФ), проведение дезинтоксикации вплоть до диализа. Исследования по применению этих гипоаммониемических препаратов для коррекции ГА у онкологических пациентов малочисленны, в литературе имеется несколько исследований по изучению эффективности только стимулятора цикла мочевины – L-орнитина L-аспартата (LOLA) (*таблица*) [43–51].

Орнитин является скорость-лимитирующим интермедиатом орнитинового цикла, осуществляющего детоксикацию эндогенного аммиака в гепатоцитах, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и протекания клеточного цикла; путем превращения в аргинин с последующим высвобождением оксида азота орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [52, 53].

Кроме этого, LOLA стимулирует синтез белка в мышцах, что способствует уменьшению проявлений саркопении [54], повышает мышечную силу вне зависимости от концентраций аммиака в капиллярной крови [55, 56]. Орнитин также повышает уровень аминокислот с разветвленной боковой цепью в крови и, таким образом, способствует уменьшению транспорта триптофана в головной мозг, что приводит к ослаблению чувства усталости [57].

Влияние LOLA на специфические механизмы гипераммониемии

В сравнительном нерандомизированном клиническом исследовании с включением 48 пациентов с лимфомами у всех пациентов до ХТ и на фоне ее проведения отмечено повышение концентрации аммиака в капиллярной крови в среднем в 2,3 раза. В группе, получавшей LOLA в дозе 9 г/сут внутрь, через месяц приема было достигнуто статистически значимое снижение концентрации аммиака в среднем на 18,6% [49].

В ряде несравнительных исследований, включивших в общей сложности 421 пациента с солидными опухолями или гемобластозами, получавших ХТ, применение разных курсов LOLA в/в или внутрь в дозе от 9 до 20 г/сут на протяжении от 8 дней до 8 нед. приводило к увеличению скорости познавательной деятельности (уменьшалось время выполнения теста связи чисел) [44], скорости реакции (увеличивалась критическая частота слияния мелькаций) [46], уменьшению астении [44, 45], снижению активности аминотрансфераз [43–45]. Дополнительно к этим эффектам применение LOLA улучшало показатели антиоксидантной защиты [44].

Два сравнительных нерандомизированных клинических исследования проведены с участием 66 пациентов с множественной миеломой: в обоих исследованиях LOLA использовался в качестве сопроводительной терапии [47, 48]. В одном из них применение LOLA в дозе 15 г/сут внутрь в течение 8 нед. приводило к увеличению скорости познавательной деятельности: время выполнения теста связи чисел снижалось на 35,2% против 14,9% в группе сравнения [47]. Также отмечено протективное действие LOLA в отношении повышения активности

Таблица. Исследования по изучению эффективности применения L-орнитин-L-аспартата у онкологических пациентов

Table. Studies on the effectiveness of L-ornithine-L-aspartate in cancer patients

Автор, год, ссылка	Число пациентов	Тип исследования	Препараты химиотерапии	Злокачественные новообразования	Исходная характеристика пациентов	Схема применения LOLA	Эффективность
Scheller A., et al., 1998 [43]	157	Несравнительное	Антиметаболиты, препараты платины, алкилирующие агенты, антрациклины, ингибиторы митоза	н/д	н/д	Одновременно с ХТ; доза и длительность – н/д	Снижение уровней аминотрансфераз, повышение уровней холинэстеразы
Ларионова В.Б. и др., 2009 [44]	44	Несравнительное	ХТ без уточнения	Гемобластозы	Увеличение времени выполнения ТСЧ; Повышение: АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина; Изменение показателей антиоксидантной защиты: повышение МДА, СОД, NO; снижение: ВГ и GST	В дни кондиционирования и после ХТ 10–20 г/сут в/в 8–14 дней	Уменьшение астении, времени выполнения ТСЧ; Снижение: АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина; Улучшение показателей антиоксидантной защиты: снижение: МДА, СОД, NO; увеличение: ВГ, GST
Мацишевская И.В., 2011 [45]	115	Несравнительное	Препараты платины, таксаны, антрациклины	РМЖ, РЯ, рак желудка, колоректальный рак, рак легкого, лимфомы	Повышение: АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина	В дни кондиционирования и после ХТ 10–20 г/сут в/в 8–14 дней	Уменьшение астении; Снижение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина
Максимова Е.В. и др., 2018 [46]	105	Несравнительное	ХТ без уточнения	РЯ, РМЖ	Снижение КЧСМ	Назначение относительно ХТ – н/д; 9 г/сут внутрь 8 нед.	Повышение КЧСМ
Скрипник И.М. и др., 2018 [47]	42	Сравнительное нерандомизированное	Циклофосфамид, талидомид, бортезомиб, дексаметазон	Множественная миелома	Группа 1: ХТ (n = 20), ТСЧ: 68,63 ± 19,40 с Группа 2: ХТ + LOLA (n = 22), ТСЧ: 67,95 ± 18,90 с	15 г/сут внутрь 8 нед.	Группа 1: ХТ (n = 20) ТСЧ: 58,34 ± 18,30 с (снижение на 14,9%); Повышение ГГТ Группа 2: ХТ + LOLA (n = 22) ТСЧ: 44,06 ± 9,10 с (снижение на 35,2%); ГГТ – без динамики
Maslova G.S. et al., 2021 [48]	24	Сравнительное нерандомизированное	Циклофосфамид, талидомид, леналидомид, бортезомиб, дексаметазон	Множественная миелома	Группа 1: ХТ (n = 12) Группа 2: ХТ + LOLA (n = 12)	10 г/сут 30 дней (первые 10 дней в/в, затем внутрь)	Группа 1: ОР ЛПП 2,25; 95% ДИ: 0,95–5,34, p > 0,05 Группа 2: ОР ЛПП 0,11; 95% ДИ: 0,02–0,74, p < 0,05
Солдатова Г.С. и др., 2022 [49]	48	Сравнительное нерандомизированное	ХТ без уточнения	Лимфомы	Группа 1: ХТ + LOLA (n = 31) аммиак 121,65 ± 8,76 мкмоль/л Группа 2: ХТ (n = 17) аммиак 130,41 ± 10,96 мкмоль/л	9 г/сут внутрь 30 дней	Группа 1: аммиак 98,97 ± 8,56 мкмоль/л (снижение на 18,6%, p < 0,05) Группа 2: аммиак – н/д, p > 0,05
Чернякова Л.К., 2023 [50]	45	Несравнительное	-	Первичное поражение печени или метастазы в печень (паллиативная медицинская помощь)	Повышение: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина	5 г/сут в/в + меглюмина натрия сукцинат 400 мл/сут в/в 10 дней, далее 3 г/сут внутрь в течение 10 дней	Улучшение показателей физического и психического компонентов здоровья по вопроснику SF-36; Снижение: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина
Бриштель М.В., 2024 [51]	60	Несравнительное	ХТ, таргетная, иммуно-, гормонотерапия – без уточнения	н/д	Гепатотоксичность 1–2 ст. по NCCN	15 г/сут внутрь 20 дней	Нормализация ритма сна, уменьшение астенического синдрома; Снижение АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ; Уменьшение числа вынужденных изменений протоколов ХТ

GST – глутатион-S-трансфераза, LOLA – L-орнитина L-аспартат, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Национальная комплексная онкологическая сеть США, NO – оксид азота, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ВГ – восстановленный глутатион, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ДИ – доверительный интервал, КЧСМ – критическая частота слияния мельканий, ЛПП – лекарственное поражение печени, МДА – малоновый диальдегид, н/д – нет данных, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы, РЯ – рак яичников, СОД – супероксиддисмутаза, ТСЧ – тест связи чисел, ХТ – химиотерапия, ЩФ – щелочная фосфатаза.

гамма-глутамилтрансферазы на фоне ХТ. В другом исследовании изучен риск развития ЛПП при применении LOLA в течение 30 дней (комбинированный курс: 10 г/сут в/в в течение 10 дней, далее внутрь). В группе, получавшей LOLA, отмечено значительное снижение относительного риска ЛПП до 0,11 (95% доверительный интервал: 0,02–0,74; $p < 0,05$) [48].

Влияние LOLA на неспецифические механизмы гипераммониемии

У 60 пациентов с гепатотоксичностью 1–2-й ст. по NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть США) применение LOLA в дозе 15 г/сут внутрь в течение 20 дней сопровождалось нормализацией ритма сна, уменьшением астенического синдрома, снижением аминотрансфераз и приводило к уменьшению числа вынужденных изменений протоколов ХТ [51].

Применение LOLA изучено у 45 пациентов с первичным опухолевым поражением печени или метастазами в печень, получавших паллиативную медицинскую помощь без применения ХТ. Схема лечения включала комбинированную терапию LOLA 5 г/сут в/в и меглюмина натрия сукцинат 400 мл/сут в/в в течение 10 дней, затем LOLA 3 г/сут внутрь в течение еще 10 дней. Лечение сопровождалось улучшением показателей физического и психического компонентов здоровья по опроснику качества жизни SF-36 и приводило к уменьшению активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансфераз, щелочной фосфатазы, общего билирубина [50].

Орнитин уменьшает накопление аммиака в скелетных мышцах путем облегчения его клиренса через цикл мочевины, а также посредством трансаминирования до глутамата с последующим амидированием до глутамина. Увеличение уровней глутамина и глутамата позволяет замедлить катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью, что способствует сохранению протеостаза скелетных мышц и их энергетического резерва [53, 58, 59]. Орнитин косвенно стимулирует секрецию соматотропного гормона, обладающего анаболическим эффектом [60], повышает уровни оксида азота и восстановленного глутатиона, что может улучшать микроциркуляцию и стимулировать аэробный энергетический обмен в скелетных мышцах [59].

В исследованиях на крысах с моделями саркопении/кахексии на фоне гепатоцеллюлярного рака введение орнитина α-кетоглутарата (3,4–4,0 г/кг/сут) способствовало замедлению катаболизма белка в скелетных мышцах, не влияя на массу тела, потребление пищи, а также динамику роста опухоли [61, 62].

Клинические исследования по изучению влияния LOLA на саркопению у онкологических пациентов не проводились. В нескольких исследованиях у пациентов с циррозом печени показана ассоциация приема LOLA с увеличением мышечной массы, ростом объема мышц плеча и скелетно-мышечных индексов верхних конечностей, улучшением результатов динамометрии и тестов на равновесие [56, 63], восстановлением нарушенной чувствительности мышечного биосинтеза белка к обеспечению субстратом из высокобелковой пищи [54].

Положение 4. Лечение гипераммониемии, развившейся у онкологических пациентов на фоне приема химиотерапии, требует рассмотрения вопроса коррекции доз химиотерапии, воздействия на специфические и неспецифические механизмы гипераммониемии. Среди гипоаммониемических препаратов в нескольких небольших исследованиях показан положительный эффект LOLA на динамику клинических симптомов, скорость познавательной деятельности и скорость реакции, уменьшение концентрации аммиака и снижение выраженности или предупреждение лекарственного поражения печени (УДД – 4; одобрение – 100%).

НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение истинной частоты ГА, ее влияния на течение заболевания, качество жизни и прогноз у онкологических пациентов, влияния гипоаммониемической терапии на течение и прогноз заболевания требует проведения проспективных исследований с включением большого числа пациентов. Для препаратов с высоким риском ГА и ассоциированной с ней летальности необходима разработка четких диагностических алгоритмов с целью своевременного выявления и коррекции этого состояния.

Также не решенными на сегодняшний день остаются вопросы оценки риска межлекарственного взаимодействия при включении в схемы лечения гипоаммониемической терапии и целесообразности изменения схем противоопухолевой терапии при ГА с минимальной выраженностью клинической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГА у онкологических пациентов является серьезным осложнением противоопухолевой терапии, регистрируемая частота которого, вероятно, занижена из-за неспецифичности клинических проявлений (энцефалопатия, когнитивные расстройства), сложностей с определением аммиака в крови, что затрудняет своевременную диагностику. Основными препаратами, вызывающими ГА, выступают цитостатики (фторурацил, аспарагиназа), ингибиторы тирозинкиназ и другие средства, нарушающие цикл мочевины и энергетический метаболизм.

Лечение этого состояния требует взвешенного подхода к необходимости коррекции доз химиотерапии, воздействия на специфические и неспецифические механизмы ГА, включая применение гипоаммониемических средств, таких как L-орнитин-L-аспартат (LOLA), показавших эффективность в снижении уровня аммиака и улучшении когнитивных функций. Для разработки стандартизированных алгоритмов необходимы дальнейшие исследования, включая оценку распространенности ГА, оптимизацию диагностики и изучение новых методов терапии.

Поступила / Received 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. Mitani S, Kadowaki S, Komori A, Sugiyama K, Narita Y, Taniguchi H et al. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy: A case series and review of the literature. *Medicine*. 2017;96(22):e6874. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006874.
2. Balcerac A, Bihan K, Lebrun-Vignes B, Thabut D, Salem JE, Weiss N. Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):55. https://doi.org/10.1186/s13613-022-01026-4.
3. Oura M, Oguro F, Agatsuma N, Imamaki H, Nishikawa Y. Fluoropyrimidine usage in cases with hyperammonemia: real-world data study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;92(1):7–14. https://doi.org/10.1007/s00280-023-04542-7.
4. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237–2253. https://doi.org/10.3109/10428194.2011.596963.
5. Chu G, Salzman J. Hyperammonemia after capecitabine associated with occult impairment of the urea cycle. *Cancer Med*. 2019;8(5):1996–2004. https://doi.org/10.1002/cam4.2036.
6. Shakerdi L, Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. *J Clin Pathol*. 2023;76(8):501–509. https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208644.
7. Tokuyama N, Ikeda S, Ishida R, Futai R, Tobimatsu K, Kodama Y. Impaired Consciousness Due to Hyperammonemia During S-1 Administration for Unresectable Pancreatic Cancer. *Intern Med*. 2025;64(5):695–698. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3771-24.
8. Hyo Kim L, Sub Cheong H, Koh Y, Ahn KS, Lee C, Kim HL et al. Cytidine deaminase polymorphisms and worse treatment response in normal karyotype AML. *J Hum Genet*. 2015;60(12):749–754. https://doi.org/10.1038/jhg.2015.105.
9. Gourdier I, Del Rio M, Crabbé L, Candeil L, Copois V, Ychou M et al. Drug specific resistance to oxaliplatin is associated with apoptosis defect in a cellular model of colon carcinoma. *FEBS Lett*. 2002;529(2-3):232–236. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03347-1.
10. Nosaka K, Nakada J, Endou H. Cisplatin-induced alterations in renal structure, ammoniagenesis and gluconeogenesis of rats. *Kidney Int*. 1992;41(1):73–79. https://doi.org/10.1038/ki.1992.10.
11. Laemmle A, Hahn D, Hu L, Rüfenacht V, Gautschi M, Leibundgut K et al. Fatal hyperammonemia and carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):438–444. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.002.
12. Lee A, Eldem I, Altintas B, Nguyen H, Willis D, Langley R, Shinawi M. Treatment and outcomes of symptomatic hyperammonemia following asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Mol Genet Metab*. 2023;139(3):107627. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107627.
13. García-Díaz HC, Eremiev S, Gómez-Alonso J, Veas Rodriguez J, Farriols A, Carreras MJ, Serrano C. Hyperammonemic encephalopathy after tyrosine kinase inhibitors: A literature review and a case example. *J Oncol Pharm Pract*. 2024;30(3):576–583. https://doi.org/10.1177/10781552231225188.
14. Iriyama N, Miura K, Uchino Y, Takahashi H, Nakagawa M, Iizuka K et al. Relationship between Carnitine Deficiency and Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Chemotherapy*. 2022;67(2):96–101. https://doi.org/10.1159/000521113.
15. Chapuy CI, Sahai I, Sharma R, Zhu AX, Kozyreva ON. Hyperammonemic Encephalopathy Associated With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report, Literature Review, and Proposed Treatment Algorithm. *Oncologist*. 2016;21(4):514–520. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0267.
16. Kim GW, Lee DH, Jeon YH, Yoo J, Kim SY, Lee SW et al. Glutamine Synthetase as a Therapeutic Target for Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1701. https://doi.org/10.3390/ijms22041701.
17. Надинская МЮ, Кодзоева ХБ., Гуляева КА, Хэн МЭ, Королева ДИ, Привалов МА и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):45–59. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59.
Nadinskaia MYu, Kodzoeva KhB, Gulyaeva KA, Khen ME, Koroleva DI, Privalov MA et al. Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child-Pugh Classes Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):45–59. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59.
18. Tang J, Yang N, Pan S, Ren P, Chen M, Jin J et al. The renal damage and mechanisms relevant to antitumoral drugs. *Front Oncol*. 2023;13:1331671. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1331671.
19. Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Cabrera-Andrade A, Zambrano AK. Gut Microbiota Disruption in Hematologic Cancer Therapy: Molecular Insights and Implications for Treatment Efficacy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10255. https://doi.org/10.3390/ijms251910255.
20. Schäfer TV, Ivnitsky JJ, Rejniuk VL. Cyclophosphamide-induced leakage of gastrointestinal ammonia into the common bloodstream in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2011;34(1):25–31. https://doi.org/10.3109/01480545.2010.483518.
21. 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. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100.
22. Ganju RG, Morse R, Hoover A, TenNapel M, Lominska CE. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2019;137:117–124. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.023.
23. Panje CM, Höng L, Hayoz S, Baracos VE, Herrmann E, Garcia Schüler H et al. Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):166. https://doi.org/10.1186/s13014-019-1372-3.
24. Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22:10–22. https://doi.org/10.1007/s10120-018-0882-2.
25. Лядов ВК, Федоринов ДС, Стаценко ЯА, Лядова МА, Болдырева ТС, Галкин ВН. Кахексия и саркопения как предиктивные факторы при раке желудка: обсервационное исследование. *Московский хирургический журнал*. 2024;(1):61–69. Режим доступа: https://www.mossj.ru/jour/article/view/758.
Lyadov VK, Fedorinov DS, Statsenko YA, Lyadova MA, Boldyreva TS, Galkin VN. Cachexia and Sarcopenia as Predictive Factors in Patients With Gastric Cancer: Observational Study. *Moscow Surgical Journal*. 2024;(1):61–69. (In Russ.) Available at: https://www.mossj.ru/jour/article/view/758.
26. Sánchez M, Castro-Eguiluz D, Luvián-Morales J, Jiménez-Lima R, Aguilar-Ponce JL, Isla-Ortiz D, Cetina L. Deterioration of nutritional status of patients with locally advanced cervical cancer during treatment with concomitant chemoradiotherapy. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(4):480–491. https://doi.org/10.1111/jhn.12649.
27. Chung E, Lee HS, Cho ES, Park EJ, Baik SH, Lee KY, Kang J. Prognostic significance of sarcopenia and skeletal muscle mass change during preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Nutr*. 2020;39(3):820–828. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.014.
28. Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014;120(18):2910–2918. https://doi.org/10.1002/cncr.28798.
29. Кукош МЮ, Тер-Ованесов МД. Саркопения в практике онколога. *Медицинский алфавит*. 2018;1(15):37–43. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/637/637.
Kukosh MYu, Ter-Ovanesov MD. Sarcopenia in oncology practice. *Medical Alphabet*. 2018;1(15):37–43. (In Russ.) Available at: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/637/637.
30. Anjanappa M, Corden M, Green A, Roberts D, Hoskin P, McWilliam A, Choudhury A. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2020;16:50–57. https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2020.10.001.
31. Li S, Wang T, Tong G, Li X, You D, Cong M. Prognostic Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:726257. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.726257.
32. Luo L, Shen X, Fang S, Teng Wan, Pan Liu, Peiling Li et al. Sarcopenia as a risk factor of progression-free survival in patients with metastases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):127. https://doi.org/10.1186/s12885-023-10582-2.
33. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосьина ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.

Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Fedosyina YeA, Bessonova YeN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.
34. Kleef R, Scheller A. L-ornithine aspartate – a rationale for its use in combination with chemotherapy, radiation, and hyperthermia in oncology. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6(4):216. https://doi.org/10.1159/000021252.
35. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Алексеенко СА, Буеверов АО, Плотникова ЕЮ, Долгушина АИ и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(3):97–118. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, Bueverov AO, Plotnikova EYu, Dolgushina AI, et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults" (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):97–118. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118.
36. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Жигалова СБ, Киценко ЕА, Манукьян ГВ, Тихонов ИН. *Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/715_1.
37. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(9):1702–1711. https://doi.org/10.1080/10428190701509822.
38. Nussbaum V, Lubcke N, Findlay R. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):161–164. https://doi.org/10.1177/1078155214551590.
39. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. *Ann Clin Biochem*. 2023;60(2):117–125. https://doi.org/10.1177/00045632231152085.
40. Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriksz CJ, Treacy EP. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(6):1136-1146. https://doi.org/10.1002/jimd.12096.
41. Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, Bergua Martínez A, Cañedo Villarroya E, García-Silva MT et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients*. 2022;14(13):2755. https://doi.org/10.3390/nu14132755.
42. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine*. 2014;93(11):e66. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000066.
43. Scheller A, Jacob U, Keilhauer R, et al. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat [Improvement of cytostatic tolerance by ornithine aspartate]. *Der Bayrische Internist*. 1998;(1):54–60. (In German).
44. Ларионова ВБ, Горожанская ЭГ. Перспективы применения Гепа-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;(3):6–15. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perspektivy_primeneniya_gepamerts_lornitinlaspartat_dlya_profilaktiki_i_lecheniya_lekarstvennogo_por.html.
Larionova VB, Gorozhanskaya EG. Prospects for using Hepa-Merz (L-ornithine-L-aspartate) for the prevention and treatment of drug-induced liver damage. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;(3):6–15. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perspektivy_primeneniya_gepamerts_lornitinlaspartat_dlya_profilaktiki_i_lecheniya_lekarstvennogo_por.html.
45. Мацишевская ИВ. Опыт использования Орнитокса (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. *Клиническая онкология*. 2011;4(4):1–3. Режим доступа: https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2011/12/61.pdf.
Matsyshevskaya IV. Experience for the use of Ornitoks (L-ornithine-Laspartate) in practice of department chemotherapy of regional Vinnitsry clinical oncological center for chemotherapy. *Klinicheskaya Onkologiya*. 2011;4(4):1–3. (In Russ.) Available at: https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2011/12/61.pdf.
46. Максимова ЕВ, Кляритская ИЛ. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–116. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95148.
Maksimova EV, Kliaritskaia IL. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–116. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95148.
47. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI. Effects of L-ornithine-L-aspartate on the manifestation of minimal hepatic encephalopathy in the dynamics of cytostatic therapy. *Modern Gastroenterology*. 2018;6(104):29–34. https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29.
48. Maslova GS, Skrypnyk RI, Skrypnyk IN. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple myeloma. *World Med Biol*. 2021;17(78):100–104. https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104.
49. Солдатова ГС, Поспелова ТИ, Чечерина АА. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2 Прил.):300–301. Режим доступа: https://www.htjournal.ru/jour/article/view/396/282.
Soldatova GS, Pospelova TI, Checherina AA. Hyperammonemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(2 Suppl.):300–301. (In Russ.) Available at: https://www.htjournal.ru/jour/article/view/396/282.
50. Чернякова ЛК, Сурмач ЕМ, Малкин МГ. Терапевтическая эффективность L-орнитина-L-аспартата у пациентов, получающих паллиативную помощь. *Медицинские новости*. 2023;(6):50–51. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9915.
Charniakova LK, Surmach KM, Malkin MR. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate in palliative care patients. *Meditsinskie Novosti*. 2023;(6):50–51. (In Russ.) Available at: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9915.
51. Бриштель МВ. Применение препарата L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. *Медицинские новости*. 2024;(3):68–70. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=10089.
Bryshtel MV. Use of the drug L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) for the treatment of hepatotoxicity in the treatment of malignant neoplasms. *Meditsinskie Novosti*. 2024;(3):68–70. (In Russ.) Available at: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=10089.
52. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68. https://doi.org/10.1159/000491429.
53. Canbay A, Sowa JP. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):39–44. https://doi.org/10.1007/s40265-018-1020-5.
54. Reynolds N, Downie S, Smith K, Kircheis G, Rennie MJ. Treatment with L-ornithine aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthethis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(Suppl. 1):1999. Available at: https://eurekamag.com/research/035/984/035984326.php.
55. Pasha Y, Taylor-Robinson S, Leech R, Ribeiro I, Cook N, Crossey M, Marcinkowski H. PWE-091 L-ornithine L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis? *Gut*. 2018;67(Suppl. 1):A117-A118. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233.
56. Островская АС, Маевская МВ, Лобан КМ, Жаркова МС, Шапка МП, Надинская МЮ и др. 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.
Ostrovskaya AS, Maevskaya MV, Loban KM, Zharkova MS, Shapka MP, Nadinskaia MY et al. 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.
57. Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kajimoto O. L-ornithine supplementation attenuates physical fatigue in healthy volunteers by modulating lipid and amino acid metabolism. *Nutr Res*. 2008;28(11):738–743. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.08.008.
58. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition*. 2002;18(2):130–133. https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00767-5.
59. 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;2019:8182195. https://doi.org/10.1155/2019/8182195.
60. Ho YY, Nakato J, Mizushige T, Kanamoto R, Tanida M, Akiduki S, Ohinata K. l-Ornithine stimulates growth hormone release in a manner dependent on the ghrelin system. *Food Funct*. 2017;8(6):2110–2114. https://doi.org/10.1039/c7fo00309a.
61. Le Bricon T, Cynober L, Baracos VE. Ornithine alpha-ketoglutarate limits muscle protein breakdown without stimulating tumor growth in rats bearing Yoshida ascites hepatoma. *Metabolism*. 1994;43(7):899–905. https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90274-7.
62. Le Bricon T, Cynober L, Field CJ, Baracos VE. Supplemental nutrition with ornithine alpha-ketoglutarate in rats with cancer-associated cachexia: surgical treatment of the tumor improves efficacy of nutritional support. *J Nutr*. 1995;125(12):2999–3010. https://doi.org/10.1093/jn/125.12.2999.
63. Мязин РГ. Изучение эффективности и безопасности применения L-орнитина-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени, осложненных развитием гипераммониемии и саркопении: результаты клинического исследования. *Терапия*. 2024;10(8 Suppl.):223. Режим доступа: https://rnmot.org/video/repository/sbornik_tezisov_fin_terapiya_nkt-tezis_2024_2dc7b450.pdf.
Myazin RG. A study on the efficacy and safety of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of chronic liver diseases complicated by the development of hyperammonemia and sarcopenia: results of a clinical trial. *Therapy*. 2024;10(8 Suppl.):223. (In Russ.) Available at: https://rnmot.org/video/repository/sbornik_tezisov_fin_terapiya_nkt-tezis_2024_2dc7b450.pdf.

Экспертный совет:

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; https://orcid.org/0000-0003-4294-5531; okovityy@mail.ru

Надинская Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-1210-2528; nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-8913-140X; mvmaevskaya@me.com

Гладков Олег Александрович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области, директор медицинского центра «Эвимед»; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 9в; https://orcid.org/0000-0003-1367-2079; gladkovoa@gmail.com

Васенина Елена Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-2600-0573; hel_vas@mail.ru

Гречишникова Василиса Романовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-3851-626X; k.vasilis@mail.ru

Деева Татьяна Андреевна, к.м.н., доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-3126-141X; deeva_t_a@staff.sechenov.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2, 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_m_s@staff.sechenov.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; https://orcid.org/0000-0002-5156-2842; ngma@bk.ru

Прашнова Мария Константиновна, к.м.н., ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; https://orcid.org/0000-0002-5402-8266; prashnova@mail.ru

Приходько Вероника Александровна, к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; https://orcid.org/0000-0002-4690-1811; vaprikhodko@rambler.ru

Райхельсон Карина Леонидовна, д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; https://orcid.org/0000-0002-8821-6142; kraikhelson@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-236

Материалы экспертного совета на тему «Морфолиния тиазотат: от механизмов действия до клинической практики. Оптимизация клинического применения»

М.В. Маевская✉, mvmaevskaya@me.com, **С.В. Оковитый, Д.И. Абдулганиева, Е.В. Винницкая, Е.В. Голованова, А.Ю. Горшков, И.Б. Кононенко, М.Ф. Осипенко, К.Л. Райхельсон, А.В. Снеговой, В.В. Тыренко, Л.А. Шовкун**

В публикации представлены результаты работы мультидисциплинарного экспертного совета, который был организован для анализа данных по результатам изучения морфолиния тиазотата (тиотриазолина) в клинике внутренних болезней с фокусом на заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и на их сочетания. Механизм действия тиотриазолина основан на его способности уменьшать оксидативный стресс за счет модуляции активности NO-синтаз, улучшать функцию эндотелия, оказывать противовоспалительное действие. Результаты клинических исследований показали его эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и их сочетаний. Особый интерес представляют собой исследования эффективности тиотриазолина в качестве препарата сопроводительной терапии в онкологической и фтизиатрической практике, где есть проблема кардиотоксичности и гепатотоксичности используемых методов лечения. Эксперты высказали свою точку зрения по проведенным исследованиям, предложили рассмотреть основные направления для применения тиотриазолина в практической работе и дальнейшего изучения. Тиотриазолин может быть рекомендован как препарат выбора или дополнение к терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (стабильная стенокардия напряжения II–III функциональный класс, хроническая сердечная недостаточность, кардиотоксичность лекарственных препаратов); при сочетанных заболеваниях печени и сердечно-сосудистой системы (стабильная ИБС), таких как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, сочетанное поражение печени вследствие употребления алкоголя и метаболической дисфункции (МЕТ-АБП); для уменьшения кардио- и гепатотоксичности в онкологической практике и фтизиатрии. Необходимы методологически корректные клинические исследования для того, чтобы продемонстрировать эффективность тиотриазолина при указанных выше заболеваниях и состояниях, чтобы повысить уровень его доказательности.

Materials of the expert council on the topic “Morpholinium thiosate: From mechanisms of action to clinical practice. Optimization of clinical application”

Marina V. Maevskaya✉, mvmaevskaya@me.com, **Sergey V. Okovityi, Javgarat I. Abdulganieva, Elena V. Vinnitskaya, Ekaterina V. Golovanova, Alexander Yu. Gorshkov, Inessa B. Kononenko, Marina F. Osipenko, Karina L. Reichelson, Anton V. Snegovoy, Vadim V. Tyrenko, Liudmila A. Shovkun**

The publication presents the findings of a multidisciplinary expert council convened to analyze data from clinical studies on morpholinium thiazotate (thiotriazoline) conducted with a focus on cardiovascular and liver disease, as well as their comorbidities. Thiotriazoline’s mechanism of action is based on its ability to mitigate oxidative stress by modulating NO synthase activity, improve endothelial function, and exert anti-inflammatory effects. Clinical studies have demonstrated its efficacy in treating cardiovascular diseases, liver disorders, and their combined presentations. Of particular interest is its potential as an adjunct therapy in oncology and phthisiopulmonology where cardiotoxicity and hepatotoxicity pose significant challenges. The expert council evaluated the available research and outlined key recommendations for thiotriazoline’s clinical use and further investigation. The drug can be recommended as either a primary or adjunctive therapy for: cardiovascular diseases (stable angina pectoris II–III functional class, chronic heart failure, drug-induced cardiotoxicity); combined liver and cardiovascular disorders, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease, and metabolic dysfunction-associated liver injury (MET-ABP); reducing cardio- and hepatotoxicity in oncology and antituberculosis treatment. To strengthen the evidence base, further methodologically rigorous clinical trials are needed.

ВСТУПЛЕНИЕ

Мультидисциплинарный экспертный совет был организован для анализа механизмов действия мультитаргетного соединения морфолиния тиазотата (тиотриазолина) для анализа результатов выполненных клинических исследований, определения основных направлений его практического применения и дальнейшего изучения.

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО ПРОФЕССОРА МАЕВСКОЙ М.В.

Сегодня мы объединяем экспертов из различных медицинских специальностей для определения оптимальных подходов к применению морфолиния тиазотата (тиотриазолина) – препарата с мультидисциплинарным терапевтическим потенциалом. У нас есть ключевые позиции для обсуждения: 1) детальный анализ механизма действия тиотриазолина и потенциал его клинического применения; 2) приоритетные области внутренней медицины:

а) гепатологическая практика с фокусом на пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, алкогольной болезнью печени, Мет-АБП;

б) поддерживающая терапия онкологических пациентов и тех, кто получает противотуберкулезное лечение.

Наша стратегия: анализ существующих данных, план новых исследований, выводы и резолюция.

Ожидаемые результаты работы экспертного совета: наши рекомендации лягут в основу оптимального клинического применения тиотриазолина и дальнейших клинических испытаний. В итоге мы создадим дорожную карту его интеграции в современную врачебную практику. Такой формат четко обозначает междисциплинарный характер нашей работы, демонстрирует связь между наукой и практикой, создает основу для интерактивного обсуждения, подчеркивает практическую значимость подведенных итогов.

Предлагаю начать с фундамента – механизмов действия тиотриазолина.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА

Профессор С.В. Оковитый: Известно, что в основе повреждения клеток при ряде заболеваний и патологических состояний лежит оксидативный/нитрозативный стресс. Начальным этапом его развития является избыточное образование высокоактивных форм кислорода (например, гидроксильного радикала, супероксидного анион-радикала и др.) и оксида азота (например, пероксинитрита). Причинами этого могут быть, во-первых, нарушение функций митохондрий с прекращением образования молекул воды (конечного продукта кислородного метаболизма) и накоплением промежуточных свободных радикалов; во-вторых, подавление нейтрализующих их эндогенных антиоксидантных систем. Образовавшиеся свободнорадикальные формы кислорода и азота подвергают перекисной модификации фосфолипиды (а точнее, ненасыщенные жирные кислоты, входящие в их состав и высвобождающиеся при распаде фосфолипидов), белки и нуклеиновые кислоты. В ходе этого окисления образуются достаточно токсичные или нефункциональные продукты окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур с активацией процессов апоптоза и некроптоза. Кроме того, многочисленные окисленные продукты могут играть роль сигнальных молекул, инициирующих и поддерживающих воспаление в тканях.

Особое значение для формирования оксидативного/нитрозативного стресса имеют превращения оксида азота (NO), образующегося из L-аргинина NO-синтазами (NOS), представленными тремя изоформами: двумя конститутивными NO-синтазами и индуцибельной (iNOS). Конститутивные NOS (нейрональная (NOS1) и эндотелиальная (eNOS)) всегда присутствуют в клетках, а активность индуцибельной NO-синтазы определяется действием на клетку стимулирующих факторов с провоспалительным потенциалом. Способностью экспрессировать iNOS обладают не только клетки врожденного и адаптивного иммунитета (моноциты, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты), но и эндотелиальные и гладкомышечные клетки, гепатоциты и кардиомиоциты. Именно iNOS играет особую роль в повреждении тканей в процессе оксидативного/нитрозативного стресса, а ее экспрессия инициируется провоспалительными цитокинами (TNF-α, IL-1β, IFN-γ). В свою очередь, она поддерживает воспаление через активацию ядерного фактора κB (NF-κB), а продукт ее активации – NO после взаимодействия с супероксид-анионом (O_2^-) образует высокоактивный пероксинитрит [1]**.** Наиболее значима роль iNOS в патогенезе заболеваний, имеющих воспалительный компонент развития (например, сердечно-сосудистые, гепатиты и др.). Соответственно, поиск лекарственных средств, которые способны модулировать экспрессию NO-синтаз, является достаточно перспективным. В этом аспекте интересен механизм действия тиотриазолина, который демонстрирует двойной механизм регуляции NO-синтаз: он стимулирует экспрессию конститутивной эндотелианой NO-синтазы (eNOS) и подавляет экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS). В результате, благодаря активации eNOS, происходит увеличение образования эндотелиального релаксирующего фактора, улучшается эндотелий-зависимая вазодилатация и восстанавливается микроциркуляция в миокарде и печени. Подавление экспресии iNOS реализуется в снижении нитрозативного стресса за счет подавления пиковых выбросов NO и его взаимодействия с высокоактивными формами и соединениями кислорода и уменьшения образования пероксинитрита. В клинике эти эффекты реализуются через улучшение выживаемости кардиомиоцитов в условиях ишемии и гипоксии, уменьшение эндотелиальной дисфункции и улучшение перфузии миокарда. В печени стимуляция образования eNOS приводит к вазодилатации синусоидов и нормализации печеночного кровотока, а подавление экспрессии iNOS способствует снижению повреждения клеток печени и подавлению воспаления.

Наряду с антиоксидантным действием, тиотриазолин способен восстанавливать антиоксидантную систему,

ингибируя апоптоз-сигнальные киназы, повышая содержание тиоредоксина и супероксиддисмутазы в клетках. Также препарат влияет на MAP-киназы: снижает активацию p38 MAP-киназы, что приводит к уменьшению апоптоза и стимулирует выживаемость клеток благодаря увеличению фосфорилирования ERK1/2 (Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2).

Наконец, тиотриазолин оказывает действие на энергетический метаболизм подобно парциальным ингибиторам окисления жирных кислот: он подавляет транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, что приводит к компенсаторной активации более энергетически выгодного в условиях гипоксии гликолиза [2]. В сравнении с другими модуляторами NO тиотриазолин демонстрирует хороший профиль безопасности.

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТИОТРИАЗОЛИНА

На сегодняшний день накоплен значительный объем клинических данных по применению препарата в различных областях медицины. Больше всего исследований посвящено сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС (преимущественно стабильная стенокардия), острый коронарный синдром, хроническую сердечную недостаточность. Для нас особый интерес представляют исследования о применении тиотриазолина при заболеваниях печени, сочетанных поражениях сердца и печени, онкологии (поддерживающая терапия на фоне противоопухолевого лечения), фтизиатрии (поддерживающая терапия при проведении противотуберкулезного лечения). Акцент будет сделан на исследованиях с оптимальной методологией: рандомизированные контролируемые исследования, мультицентровые международные исследования, метаанализы.

Профессор М.В. Маевская представила для анализа основные результаты двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах пациентов с диагнозом «ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III функциональный класс», которое проводилось с 2008 по 2010 г. на базе 11 центров с включением 295 пациентов. Все пациенты получали терапию согласно разработанным в тот период стандартам (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, нитроглицерин, статины). Далее их рандомизировали в две группы. Группа исследования включала 148 пациентов (146 пациентов вошли в анализ результатов), им проводилась стандартная терапия + тиотриазолин 600 мг в сутки перорально в течение 30 дней. Группу сравнения составили 147 пациентов (146 пациентов вошли в анализ результатов), которым проводилась стандартная терапия + плацебо [3, с. 78–104].

По результатам исследования применение тиотриазолина на фоне базисной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК ведет к статистически значимому увеличению продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST ⩾ 1 мм или ангинальной боли при проведении тредмил-теста по сравнению с исходными данными ($p = 0,007$), уменьшению среднего количества типичных приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю по сравнению с исходными данными ($p = 0,028$). Профиль безопасности тиотриазолина был аналогичен плацебо.

Подобные результаты получены еще в одном международном многоцентровом (5 центров) сравнительном рандомизированном (1:1) исследовании эффективности тиотриазолина в терапии стабильной стенокардии напряжения (2012–2014 гг.). В исследование включено 112 пациентов обоего пола в возрасте 40–70 лет с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, подтвержденным наличием инфаркта миокарда в анамнезе, перенесенными операциями реваскуляризации миокарда, коронарографией/сцинтиграфией, либо положительными нагрузочными пробами (велоэргометрия, тредмил-тест). Основная группа ($n = 56$) получала базисную терапию + тиотриазолин 600 мг/сут, группа сравнения ($n = 56$) – базисную терапию + триметазидин 60 мг/сут. В качестве первичного критерия эффективности оценивалось увеличение продолжительности физической нагрузки при проведении нагрузочного теста. К вторичным критериям эффективности относились снижение частоты ангинозных приступов, уменьшение потребления таблеток нитроглицерина в неделю, оценка безопасности терапии. По результатам исследования тиотриазолин продемонстрировал сопоставимую с триметазидином эффективность в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III ФК по увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению потребности в нитроглицерине и показал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость [4].

Результаты метаанализа 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований с общим количеством включенных пациентов – 918 с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II–III ФК» также подтвердили, что применение тиотриазолина парентерально и перорально курсами от 14 дней увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает частоту и длительность эпизодов ишемии миокарда, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов для их купирования [5].

Важным представляется исследование А.А. Кастанаяна и соавт., в котором клинические эффекты тиотриазолина сопоставлены с изменением лабораторных параметров, характеризующих оксидативный стресс [6]. У 60 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса сравнивались эффекты тиотриазолина со стандартным режимом терапии (СРТ), учитывая активность уровня основных продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантных систем (АОС). По результатам исследования через 24 нед. на фоне СРТ и тиотриазолина выявлено статистически достоверное увеличение содержания глутатионредуктазы, снижение малонового диальдегида, увеличение частоты выявления экспрессии эндотелиальной липазы, фосфомевалонаткиназы, γ-бутиробетаин

гидроксилазы, линолеоил-КоА-десатуразы, снижение экспрессии дельта-5 десатуразы. Эти данные свидетельствуют в пользу кардио- и цитопротекторных эффектов тиотриазолина, продемонстрировано, что он снижает содержание продуктов СРО и повышает активность ферментов АОС при ИБС. Ценность исследования в том, что оно выполнено на 60 пациентах с ИБС, которые были рандомизированы в группу лечения тиотриазолином и группу сравнения. Продолжительность лечения достаточно продолжительная – 24 нед., все пациенты получали одинаковую дозу препарата, которая составила 600 мг в сутки перорально.

Профессор Е.В. Голованова представила результаты мультицентровой наблюдательной программы ТРИГОН («ТРИ Главных Объекта Наблюдения»), в которой изучалась эффективность тиотриазолина в дозе 600 мг в сутки в течение 60 дней у пациентов с НАЖБП в аспекте его влияния на параметры печени и сердечно-сосудистой системы. Оценивались клинические симптомы, качество жизни (опросник SF-36), рутинные лабораторные параметры клинического и биохимического анализов крови, СРБ, липидный профиль, ^{13}С-метацитиновый дыхательный тест. В качестве предикторов ССЗ изучалась толщина комплекса интима-медиа, толщина эпикардиального жира, длина комплекса QT, показатели ремоделирования миокарда и т. д. В результате исследования продемонстрировано позитивное влияние тиотриазолина на клинические симптомы и качество жизни пациентов, уменьшение уровней лабораторных показателей (тестов печеночной панели) и улучшение кардиоваскулярных параметров [7].

Статистически значимо изменились следующие переменные:

Биохимические показатели и индекс стеатоза печени (FLI – Fatty Liver Index)

Снижение уровня:

- АЛТ (с 43,40 до 29,35 мкмоль/л, $p < 0,05$)
- ГГТП (с 43,42 до 35,02 ЕД/л, $p < 0,05$)
- СРБ (с 2,96 до 1,74 мг/л, $p < 0,05$)
- Индекс стеатоза печени FLI ($p < 0,05$)

Кардиоваскулярные эффекты

Уменьшение:

- Толщина комплекса интима-медиа ($p < 0,05$)
- Длина интервала QT ($p < 0,05$)

Тиотриазолин продемонстрировал позитивное гепатотропное и кардиотропное действие, оказал гепато- и кардиопротекторные эффекты. Результаты обосновывают применение тиотриазолина у коморбидных пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистыми факторами риска.

Ограничениями этого исследования служат недостаточный анализ выборки по фенотипам НАЖБП, использование FLI для оценки стеатоза в динамике, малая выборка, короткий период наблюдения, отсутствие оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, отсутствие информации о фиброзе печени.

Существующие и широко использующиеся в клинике удобные, доступные и недорогие методики определения стеатоза печени – УЗИ печени и индекс стеатоза печени (FLI), оптимально подходят для скрининга, но не дают возможности количественно оценить стеатоз и, соответственно, показать в динамике эффективность мер для его уменьшения. В частности, FLI (удобный скрининговый инструмент для популяционных исследований) зависит от антропометрических данных и уровня ГГТ, который может повышаться по другим причинам (например, употребление алкоголя), теряет свою диагностическую ценность при умеренном стеатозе (<20% жировой инфильтрации), искажается у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов без стеатоза печени.

Результаты исследования ТРИГОН представляют собой ценность и могут быть доработаны при проведении субанализа.

С комментариями выступила **профессор Е.В. Винницкая**, которая имеет свой собственный опыт применения тиотриазолина в гепатологии и публикации на эту тему. Она привела результаты изучения эффективности тиотриазолина у 60 пациентов с НАЖБП, 28 из которых имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз), 56 человек страдали сахарным диабетом, 41 пациент имел ожирение. Все эти пациенты получали степ-терапию: тиотриазолин 100 мг внутривенно капельно в течение пяти дней с последующим переходом на пероральный прием по 600 мг в сутки в течение двух недель. Препарат улучшал качество жизни пациентов, что проявлялось уменьшением общей слабости, повышением работоспособности и концентрации внимания, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты ангинозных приступов у пациентов с ИБС. Всем больным проводилась оценка клинического и биохимического анализа крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование, оценка степени фиброза печени методом эластометрии до и после курса терапии. Тиотриазолин положительно влиял на значения тестов печеночной панели и липидного спектра. Важной составляющей этого исследования служит оценка степени фиброза методом эластографии у включенных в исследование пациентов и профиль их коморбидных заболеваний [8].

Таким образом, основные исследования в области НАЖБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ИБС, демонстрируют потенциал применения тиотриазолина в их комплексном лечении.

Также профессор Винницкая Е.В. остановилась на исследованиях тиотриазолина у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), обратив внимание на то, что при хронической алкогольной интоксикации, как правило, помимо печени, страдает и сердечно-сосудистая система. Тиотриазолин изучался у 67 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, часть из которых получала преднизолон. Продемонстрировано, что тиотриазолин уменьшал активность сывороточных трансаминаз, повышал уровень альбумина и общего белка. При этом оценка краткосрочного прогноза у изучаемых пациентов не проводилась, что резко снижает ценность результатов исследования [9].

Аналогичные результаты продемонстрированы на пациентах с алкогольным циррозом печени [10], но при этом в исследовании нет контрольной группы, не изучались осложнения и прогноз.

Еще одно исследование выполнено в наркологической практике на пациентах с абстинентным синдромом и назначением им комплексного лечения с включением тиотриазолина, что приводило к уменьшению астенического синдрома, нормализации белкового обмена [11]. Однако в исследовании отсутствует группа сравнения.

Несмотря на ограничения проведенных исследований, тиотриазолин может быть полезен для уменьшения клинических симптомов АБП, в частности астении; коррекции биохимических нарушений (АСТ, билирубин, гипоальбуминемия).

Требуются новые клинические исследования, которые будут методологически выдержаны с формированием четких критериев эффективности. Тиотриазолин демонстрирует потенциал в терапии АБП, но его позиция требует уточнения в рамках доказательной медицины. Оптимально рассматривать его как дополнение к базовой терапии.

Профессор В.В. Тыренко представил результаты исследования тиотриазолина у 50 пациентов с неходжкинскими лимфомами в качестве препарата для лечения нежелательных явлений со стороны сердца и печени при проведении противоопухолевой терапии. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (27 пациентов) получала стандартную химиотерапию, 2-я группа (23 пациента) дополнительно получала тиотриазолин. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин) и R-CHOP (CHOP + ритуксимаб), всего 8 циклов. Контроль за состоянием сердца проводился по таким параметрам, как уровень тропонина I и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), электрокардиография, эхокардиография; контроль за состоянием печени проводился посредством определения уровня сывороточных трансаминаз, билирубина и его фракций; качество жизни оценивалось по вопроснику SF-36. Анализ результатов исследования показал статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по таким показателям, как степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (АЛТ, АСТ, КФК-МВ, уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корригированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого тиотриазолина, что дает возможность предотвратить или замедлить события, которые приводят к сердечно-сосудистой недостаточности у данной категории пациентов. Статистически значимое уменьшение сывороточных трансаминаз в группе лечения тиотриазолином говорит об уменьшении гепатотоксичности препаратов в применяемых противоопухолевых схемах.

Профессор Л.А. Шовкун представила данные о применении тиотриазолина во фтизиатрической практике. Для коррекции лекарственной токсичности тиотриазолин применялся в поддерживающей терапии у 60 пациентов с туберкулезом легких, которые получали специфическую терапию. На момент включения в исследование и через 2 мес. терапии, помимо рутинного клинико-лабораторно-инструментального обследования, у пациентов изучали концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-а, ИФ-γ), показатели свободнорадикального окисления (миелопероксидаза) и антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза в эритроцитах). Все пациенты на момент начала исследования имели нормальные сывороточные трансаминазы. Через 2 мес. от начала лечения у больных основной группы отмечался нормальный уровень сывороточных трансаминаз в отличие от группы сравнения, в которой у каждого третьего пациента эти параметры были выше нормы (33,3 ± 8,6%). У 13,3 ± 6,2% больных группы сравнения также отмечалось повышение уровня прямого билирубина. Эти отклонения привели к прерыванию противотуберкулезной терапии. Можно сделать вывод, что добавление морфолиния тиазотата в схемы противотуберкулезного лечения дает возможность провести его в полном объеме и минимизировать/профилактировать гепатотоксичность.

Во время дискуссии все эксперты высказали свое мнение относительно результатов проведенных исследований, возможности найти нишу для применения тиотриазолина в современной кардиологии. **Профессор А.Ю. Горшков** предложил портрет пациента с сердечно-сосудистой патологией, которому необходимо улучшить физическое функционирование и повысить качество жизни в условиях, когда современные (включая интервенционные) методы лечения неприменимы или неэффективны. В фокус внимания также предложено взять пациентов с постковидным синдромом и патологией сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа клинических исследований и экспертных рекомендаций тиотриазолин может быть рекомендован как препарат выбора или дополнение к терапии в следующих клинических ситуациях:

1) При заболеваниях сердечно-сосудистой системы (стабильная стенокардия напряжения II–III функциональный класс, хроническая сердечная недостаточность, кардиотоксичность лекарственных препаратов) для увеличения толерантности к физической нагрузке и улучшения физического функционирования. В основе его клинических эффектов лежит способность улучшать микроциркуляцию миокарда и снижать окислительный стресс.

2) При сочетанных заболеваниях печени и сердечно-сосудистой системы (стабильная ИБС, атеросклеротическое поражение сосудов других органов, не требующее оперативного лечения), таких как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, сочетанное

поражение печени вследствие употребления алкоголя и метаболической дисфункции (МЕТ-АБП).

3) С целью профилактики и снижения проявлений кардио- и гепатотоксичности, развивающихся на фоне химиотерапии у онкологических пациентов.

4) С целью уменьшения кардио- и гепатотоксичности в рамках фтизиатрической практики.

5) Оптимальные параметры назначения: 600 мг в сутки в три приема перорально или ступенчатая терапия. Курс лечения согласно проведенным исследованиям – 30–60 дней.

6) Необходимы методологически корректные клинические исследования для того, чтобы продемонстрировать эффективность тиотриазолина при указанных выше заболеваниях и состояниях, чтобы повысить уровень его доказательности.

Поступила / Received 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

1. Галагудза ММ, Бельский ЮП, Бельская НВ. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):13–20. https://doi. org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20.
Galagudza MM, Belsky YP, Belsky NV. Inducible NO synthase as a pharmacological target of anti-inflammatory therapy: hope is not lost? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):13–20. (In Russ.) https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20.
2. Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;(23):94–103. https://doi.org/10.21518/ms2024-517.
Prikhodko VA, Okovityi SV. Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(23):94–103. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-517.
3. Мазур ИА, Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН, Беленичев ИФ, Кучеренко ЛИ. *Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума*. Запорожье: Печатный мир; 2012.
4. Кадин ДВ, Чумак БА, Филиппов АЕ, Шустов СБ. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса. *Кардиология*. 2015;55(8):26–29. Режим доступа: https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II—III%20funkcionalnogo%20klassa.pdf.
Kadin DV, Chumak BA, Filippov AE, Shustov SB. Thiotriazoline in the Treatment of Stable Angina Pectoris of II–III Functional Class. *Kardiologiya*. 2015;55(8):26–29. (In Russ.) Available at: https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II—III%20funkcionalnogo%20klassa.pdf.
5. Солобюкова НА, Макаров АА, Свищенко ЕП. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;(6):31–37. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/metaanaliz-effektivnosti-i-bezopasnosti-primeneniya-lekarstvennogo-sredstva-tiotriazolin-pri-stabilnyh-formah-ishemicheskoy-bolezni.
Solobiukova NO, Makarov AA, Svischenko YeP. Meta-analysis of the efficacy and safety of Thiotriazolin in stable forms of ischemic heart disease. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2015;(6):31–37. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/metaanaliz-effektivnosti-i-bezopasnosti-primeneniya-lekarstvennogo-sredstva-tiotriazolin-pri-stabilnyh-formah-ishemicheskoy-bolezni.
6. Кастанаян АА, Карташова ЕА, Железняк ЕИ. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):84–90. https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90.
Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of Thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2020;1(1):84–90. (In Russ.) https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90.
7. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Симаненков ВИ, Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Бакулин ИГ и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. результаты наблюдательной программы «ТРИГОН-1». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):10–18. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Simanenkov VI, Grinevich VB, Uspensky YuP, Bakulin IG et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatosis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18.
8. Полухина АВ, Винницкая ЕВ, Бордин ДС, Сандлер ЮГ. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(32):20–24. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_u_komorbidnykh_patsientov_opyt_terapii_s_ispolzovaniem_tiotri.html.
Polukhina AV, Vinnitskaya YeV, Bordin DS, Sandler YuG. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Comorbidities: the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazolin. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(32):20–24. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_u_komorbidnykh_patsientov_opyt_terapii_s_ispolzovaniem_tiotri.html.
9. Ткачев АВ, Девликамова ТА, Яндиева ЗХ, Макаренко АС. Оценка эффективности препарата тиотриазолин у больных с алкогольным гепатитом. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;(1):63–69. Режим доступа: https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135/610.
Tkachev AV, Devlikamova TA, Yandieva ZH, Makarenko AS. Evaluation of Drug Thiotriazoline in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;(1):63–69. (In Russ.) Available at: https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135/610.
10. Голованова ЕВ, Колечкина ИА. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):96–99. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/rwhgyd.
Golovanova EV, Kolechkina IA. Experience with thiotriazoline in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):96–99. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/rwhgyd.
11. Клячин АИ, Румянцева ОИ. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат). *Вопросы наркологии*. 2011;(3):63–68. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/stvvpz.
Klyachin AI, Rumyantseva OI. An experience of application of Thiotriazolinum (morpholinium-methyl-triazolil-tioacetat) in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Addiction Problems*. 2011;(3):63–68. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/stvvpz.

Состав экспертов:

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), вице-президент Российского общества по изучению печени, Москва; https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, mvmaevskaya@me.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург; https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

Члены экспертного совета:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет, Казань; https://orcid.org/0009-0006-9919-3608, diana_s@mail.ru

Винницкая Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделом гепатологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва; https://orcid.org/0000-0002-0344-8375, evinn@mail.ru

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, заведующая учебной частью дополнительного профессионального образования, Российский университет медицины (РосУниМед), Москва; https://orcid.org/0000-0001-7554-5433, golovanovaev@mail.ru

Горшков Александр Юрьевич, к.м.н., заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; https://orcid.org/0000-0002-1423-214X, aygorshkov@gmail.com

Кононенко Инесса Борисовна, к.м.н., заведующая отделением лекарственного лечения опухолей (дневной стационар), Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва; https://orcid.org/0000-0002-7142-2986, inessa.kononenko@mail.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет, Заслуженный врач РФ, Новосибирск; https://orcid.org/0000-0002-5156-2842, ngma@bk.ru

Райхельсон Карина Леонидовна, д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; https://orcid.org/0000-0002-8821-6142, kraikhelson@mail.ru

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Научного исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии", руководитель центра персонализированной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, профессор кафедры онкологии, Российский университет медицины (РосУниМед), Москва; https://orcid.org/0000-0002-0170-5681, anvs2012@gmail.com

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, главный кардиолог Министерства обороны РФ, главный внештатный специалист терапевт – пульмонолог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург; https://orcid.org/0000-0002-0470-1109, vadim_tyrenko@mail.ru

Шовкун Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой туберкулеза, Ростовский государственный медицинский университет, президент Ассоциации фтизиатров Ростовской области, Ростов-на-Дону; https://orcid.org/0000-0002-5138-3959, lshovkun@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-230

Оригинальная статья / Original article

Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в условиях реальной клинической практики: многоцентровое наблюдательное исследование

И.В. Маев, А.В. Заборовский, Г.Л. Юренев, Л.А. Тарарина, Д.В. Юнина, Е.Г. Лобанова, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов✉, phlppsokolov@gmail.com, **Е.В. Ульянкина, Ю.А. Лежнева**

Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное заболевание, значительно снижающее качество жизни пациентов. Ингибиторы протонной помпы, включая пантопразол, являются основой терапии. Данное исследование оценило эффективность и безопасность пантопразола (Нольпаза®) в клинической практике.

Цель. Оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость пантопразола у пациентов с ГЭРБ, а также влияние терапии на качество жизни и приверженность к лечению.

Материалы и методы. Многоцентровое наблюдательное исследование включало 10 883 пациента с ГЭРБ (с эзофагитом и без), получавших пантопразол (40 мг/сут) в течение 4–8 нед. Анализировались динамика симптомов, данные контрольной ЭГДС, частота нежелательных реакций, удовлетворенность врачей и пациентов и приверженность терапии.

Результаты. По результатам исследования удалось оценить эффективность и безопасность применяемой терапии. Улучшение отмечено более чем у 99% пациентов (полное исчезновение симптомов – у 73,4%). По данным ЭГДС, 74,45% достигли полной ремиссии, 25,08% – частичной. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 0,28% (головная боль, запор, дискомфорт в животе). На фоне терапии приверженность при приеме препарата составила более 86%, удовлетворенность лечением составила более 94% среди врачей и более 95% среди пациентов.

Выводы. Пантопразол продемонстрировал высокую эффективность в купировании симптомов ГЭРБ и заживлении слизистой оболочки, высокий профиль безопасности с минимальным риском НЯ, а также хорошую переносимость и высокую приверженность данной терапии среди пациентов. Результаты подтверждают целесообразность применения пантопразола в качестве стандартного лечения ГЭРБ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: эзофагит, ЭГДС, ингибиторы протонной помпы, переносимость, приверженность терапии

Для цитирования: Маев ИВ, Заборовский АВ, Юренев ГЛ, Тарарина ЛА, Юнина ДВ, Лобанова ЕГ, Андреев ДН, Соколов ФС, Ульянкина ЕВ, Лежнева ЮА. Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в условиях реальной клинической практики: многоцентровое наблюдательное исследование. *Медицинский совет*. 2025;19(8):24–31. https://doi.org/10.21518/ms2025-230.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of pantoprazole in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease in real-world clinical practice: A multicenter observational study

Igor V. Maev, Andrey V. Zaborovskiy, Georgy L. Yurenev, Larisa A. Tararina, Dina V. Yunina, Elena G. Lobanova, Dmitriy N. Andreev, Filipp S. Sokolov✉, phlppsokolov@gmail.com, **Elena V. Ulyankina, Yulia A. Lezhneva**

Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common condition leading to a considerable decrease in the quality of life of patients. Proton pump inhibitors (PPI), including pantoprazole, represent the mainstay of medical treatment of GERD. This study assessed the efficacy and safety of pantoprazole (Nolpaza®) in clinical practice.

Aim. To evaluate the clinical efficacy, safety and tolerability of pantoprazole in patients with GERD, as well as the impact of therapy on quality of life and treatment adherence.

© Маев ИВ, Заборовский АВ, Юренев ГЛ, Тарарина ЛА, Юнина ДВ, Лобанова ЕГ, Андреев ДН, Соколов ФС и др., 2025

Materials and methods. A multicenter observational study included 10,883 patients with GERD (with and without esophagitis) who received pantoprazole (40 mg/day) for 4–8 weeks. The following parameters of treatment were assessed: changes in symptoms, check-up EGD findings, frequency of adverse reactions, physician and patient satisfaction, and treatment adherence.
Results. The study results allowed us to evaluate the efficacy and safety of the therapy used. Improvement was noted in more than 99% of patients (complete disappearance of symptoms in 73.4%). According to EGDS, 74.45% achieved complete remission, 25.08% - partial. Adverse events (AE) were registered in 0.28% (headache, constipation, abdominal discomfort). During therapy, adherence to the drug was more than 86%, satisfaction with treatment was more than 94% among doctors and more than 95% among patients.
Conclusions. Pantoprazole demonstrated high efficacy in relieving GERD symptoms and healing mucosal lesions, a high safety profile with a minimal risk of adverse events, as well as good tolerability and high patient adherence to this therapy. Our findings favoured the use of pantoprazole as a standard therapy for GERD in real-world clinical practice.

Keywords: esophagitis, EGD, proton pump inhibitors, tolerability, treatment adherence

For citation: Maev IV, Zaborovskiy AV, Yurenev LG, Tararina LA, Yunina DV, Lobanova EG, Andreev DN, Sokolov FS, Ulyankina EV, Lezhneva YuA. Efficacy and safety of pantoprazole in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease in real-world clinical practice: A multicenter observational study. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):24–31. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-230.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это широко распространенное многофакторное заболевание пищевода, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, приводящим к спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным забросам в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого с развитием клинически значимых симптомов и/или повреждению слизистой оболочки пищевода и развитием осложнений [1–3]. Типичными клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога и регургитация, однако общий спектр симптоматики данного заболевания носит более широкий и гетерогенный характер, включая внепищеводные симптомы (хронический кашель, ларингит, бронхиальная астма и эрозии твердых тканей зубов рефлюксной этиологии), которые приводят к выраженному снижению качества жизни пациентов [4–6]. Согласно крупнейшему метаанализу J.S. Nirwan et al., обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% ДИ: 12,47–15,56) [7]. Недавняя метааналитическая работа Д.Н. Андреева и соавт. продемонстрировала, что распространенность ГЭРБ в России составляет 25,60% (95% ДИ: 17,91–34,15) [8]. Более высокие показатели в нашей стране относительно общемировой статистики могут быть обусловлены высокой частотой определенных факторов риска ГЭРБ (ожирение и табакокурение) у населения России [9–11].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются золотым стандартом лечения ГЭРБ, что отражено в релевантных клинических рекомендациях [1–3, 12–14]. Применение ИПП в большинстве случаев оказывается высокоэффективным в заживлении эрозивных повреждений пищевода, а также купировании симптоматики заболевания, включая ассоциированные клинические проявления (функциональная диспепсия), которые нередко наблюдаются у данных пациентов [1, 15, 16]. Среди различных представителей ИПП особое место занимает пантопразол благодаря особенностям его фармакокинетики и фармакодинамики. Так, площадь под кривой (AUC), коррелирующая с выраженностью кислотосупрессивного эффекта у пантопразола существенно выше, чем у других ИПП [17]. Помимо этого, пантопразол оказывает более длительный антисекреторный эффект, поскольку он единственный из всех ИПП связывается как с цистеином 813, так и с глубоколежащим цистеином 822 [17, 18]. Из всех ИПП пантопразол в наименьшей степени блокирует изофермент CYP2C19, участвующий в метаболизме многих лекарственных препаратов, что делает лекарственное взаимодействие с ними минимальным [19]. Метаанализ A. Dabrowski et al., обобщивший данные из Словении, Польши и России, показал, что терапия препаратом Нольпаза® была ассоциирована со значимым уменьшением симптомов у большинства пациентов с ГЭРБ и улучшением качества жизни больных [20].

Целью настоящей работы явилась оценка клинической эффективности и безопасности терапии пантопразолом (Нольпаза®) у пациентов с ГЭРБ в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено многоцентровое наблюдательное исследование, в которое включались пациенты (мужчины и женщины от 18 до 79 лет) с диагнозами «гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита» и «гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом». Пациенты принимали препарат пантопразол (Нольпаза®) 40 мг в таблетках и подписали форму добровольного информированного согласия на участие в данном исследовании, а также согласие на передачу и обработку деперсонифицированных медицинских данных. Продолжительность наблюдения составляла до 8 нед.

Во время терапии врачом фиксировались любые жалобы и объективные нежелательные явления /реакции (НЯ/НР), в том числе серьезные и непредвиденные, наблюдавшиеся во время лечения и, возможно, связанные

с препаратом Нольпаза®, если они имели место на фоне получаемого лечения.

Для диагностики и оценки состояния собирались данные пациента, в том числе доступные в первичной медицинской документации, которые вносились в электронную информационную регистрационную карту (демографические и антропометрические данные; основной диагноз; жалобы в динамике; аспекты повседневной жизни, на которые заболевание оказывает негативное влияние; данные ЭГДС; режим дозирования препарата Нольпаза® (при наличии данных); оценка эффективности, удовлетворенности и приверженности терапии; частота и выраженность НЯ/НР).

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием стандартных пакетов программ Statistica (v7.0) и SPSS Statistics (v17.0). При обработке данных применены статистические методы описательной статистики. Для описания количественных данных рассчитывались меры центральной тенденции и рассеивания: среднее значение (M), мода (Mo), медиана (Me), квартили распределения (Q1; Q3), стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max). Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%). Проверка распределения данных количественных показателей на нормальность осуществили при помощи одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение двух независимых выборок производилось с применением t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерия Манна – Уитни (при ненормальном распределении). Сравнение двух парных зависимых выборок производилось с использованием t-критерия Стьюдента для парных групп (при нормальном распределении) или критерия Уилкоксона (при ненормальном распределении). Взаимосвязь параметров выявлялась с помощью коэффициентов корреляции Пирсона (при нормальном распределении) и Спирмена (при ненормальном распределении). Анализ значимости различия частот признаков в независимых группах производился с использованием биноминального критерия, в зависимых группах – при помощи углового преобразования Фишера. Связь между качественными показателями выявлялась с использованием критерия Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика популяции до лечения

По результатам проведенного исследования было проанализировано 10 883 анкеты пациентов с диагнозом ГЭРБ. Гендерная структура включенных в исследование пациентов распределялась практически поровну: женщины – 52,82% (5 748 пациентов), мужчины – 47,18% (5 135 пациентов). В возрастной структуре популяции преобладали пациенты молодого возраста (до 44 лет – 4 850 пациентов) – 44,56%, также большую долю участников составляли пациенты средней возрастной группы (45–59 лет – 3 626 пациентов) – 33,32%. Средний показатель роста в популяции составил 170,62 (±8,7) см, веса – 76,99 (±14,38) кг, тогда как средний индекс массы тела соответствовал избыточной массе тела – 26,42 (±4,45) кг/м^2.

У подавляющего большинства пациентов до начала терапии препаратом Нольпаза® регистрировались различные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ведущей жалобой, предъявляемой пациентами до начала терапии, была изжога (81,89%). Также часто пациенты жаловались на отрыжку (53,87%) и боли в эпигастральной/подложечной области (43,82%) (*табл. 1, рис. 1*).

Внепищеводная симптоматика ГЭРБ регистрировалась у 41,21% пациентов. При этом чаще выявлялись оториноларингологический – 31,89% (1 727) и бронхолегочный – 30,63% (1 659) синдромы (*рис. 2*).

Данной группе пациентов чаще выбиралась терапия в течение 8 нед. – 47,73% (2 585) и 4 нед. – 33,68% (1 824).

Большинству пациентов (84,54%) до начала терапии была проведена ЭГДС, позволяющая дифференцировать фенотип ГЭРБ.

Полученные результаты показали, что среди включенных в исследование преобладали пациенты с ГЭРБ степени A – 42,96% (3 952) и степени B – 24,86% (2 287) по Лос-Анджелесской классификации (*рис. 3*). При этом диагноз «ГЭРБ с эзофагитом» был поставлен 61,48% (6 691) пациентов, а «ГЭРБ без эзофагита» – 38,52% (4 192) пациентов. Пациентам с ГЭРБ степени A примерно в равных долях выбиралась терапия в течение 4 нед. (43,98%) и 8 нед. (48,98%), при ГЭРБ степени B и C чаще назначали лечение в течение 8 нед. (56,67% и 48,48% соответственно), а при ГЭРБ степени D чаще была выбрана терапия более 8 нед. (57,14%). Следует отметить, что 15,46% (1 683) пациентов ЭГДС не проводилась.

Таблица 1. Жалобы пациентов до начала терапии
Table 1. Patient complaints before initiation of therapy

Жалобы до начала лечения	Кол-во жалоб	% от суммы всех жалоб	% пациентов, отметивших каждую из жалоб
Изжога	8 912	27,26	81,89
Отрыжка	5 863	17,93	53,87
Боли в эпигастральной/подложечной области	4 769	14,59	43,82
Кислый и/или горький привкус во рту	4 272	13,07	39,25
Тошнота	2 960	9,05	27,20
Снижение аппетита	2 321	7,1	21,33
Дисфагия (затрудненное и/или болезненное глотание)	1 883	5,76	17,30
Срыгивание	1 310	4,01	12,04
Другое	401	1,23	3,68
Без жалоб	–	–	1,18
Всего	32 691	100	

Примечание. Yates corrected Chi-square 1 B&G p = 0,002; B&A, D, E, J p = 0,002; C&E p = 0,027; C&D p = 0,005; C&J p = 0,001; H&J p = 0,001; I&J p = 0,002.

Терапия препаратом Нольпаза® чаще назначалась врачами на срок от 4 до 8 нед.: в течение 4 нед. – 44,9% (4 886), в течение 8 нед. – 39,63% (4 313). При этом чаще выбирался режим 40 мг 1 раз в сутки – 64,36% (7 004), чем 40 мг 2 раза в сутки – 35,64% (3 879).

Результаты лечения

На фоне терапии препаратом Нольпаза® через 4–8 нед. более чем у 99% пациентов была отмечена положительная динамика. Так, у 73,4% пациентов было отмечено полное отсутствие и лишь у 26,28% частичное сохранение жалоб (*рис. 4*). В полном объеме жалобы сохранялись менее чем в 1% случаев (0,32%).

Положительную динамику влияния заболевания на аспекты повседневной жизни отметили более 97% пациентов, из них 59,21% отметили полное отсутствие и 38,42% – значительное снижение влияния ГЭРБ на аспекты повседневной жизни.

Контрольная ЭГДС через 4–8 нед. терапии препаратом Нольпаза® проводилась у 35,21% пациентов. При этом среди пациентов, которым была проведена контрольная ЭГДС после терапии препаратом Нольпаза®, более чем в 99% случаев отмечалась положительная динамика. Полная эндоскопическая ремиссия заболевания достигнута у 74,45% пациентов и частичная эндоскопическая ремиссия – у 25,08% (*табл. 2, рис. 5*).

Согласно опроснику Лайкерта, доля врачей, полностью удовлетворенных и удовлетворенных клиническим эффектом проведенного лечения (4 и 5 баллов), оказалась высокой (94,51%). Аналогично: большинство врачей были полностью удовлетворены и удовлетворены (4 и 5 баллов) переносимостью терапии (96,31%).

Большинство пациентов оказались полностью удовлетворены и удовлетворены доступностью препарата Нольпаза® (95,89%), соотношением цена/качество (94,5%), переносимостью терапии (96,11%), а также удобством приема (95,61%).

Доля пациентов, продемонстрировавших высочайший и высокий уровни приверженности при приеме препарата Нольпаза® в реальной клинической практике, превышает 86% (*рис. 6*).

Оценка безопасности

За время проведения наблюдения отмечена высокая безопасность препарата Нольпаза®. Так, в исследуемой популяции было зарегистрировано всего 40 НР у 31 пациента (0,28%). При этом наиболее часто выявлялись такие побочные реакции при приеме препарата Нольпаза®, как головная боль (20%), запор (17,5%) и дискомфорт в животе (15%).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЭРБ – это широко распространенное кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированное с повышенным риском развития осложнений (стриктуры пищевода, кровотечения

Рисунок 1. Структура жалоб (% от суммы всех жалоб)
Figure 1. Pattern of patient complaints (% of the total number of complaints)

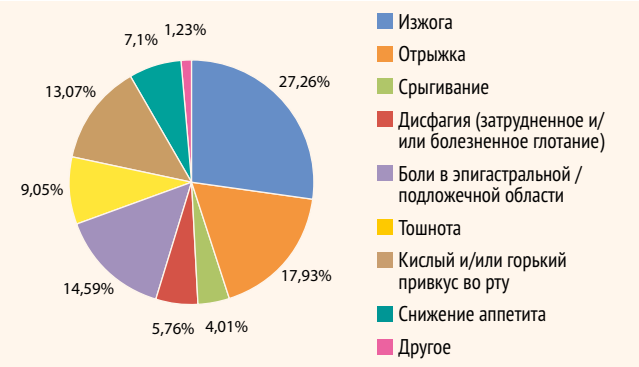


Рисунок 2. Структура распределения внепищеводных синдромов (%)
Figure 2. Pattern of distribution of extraesophageal syndromes (%)

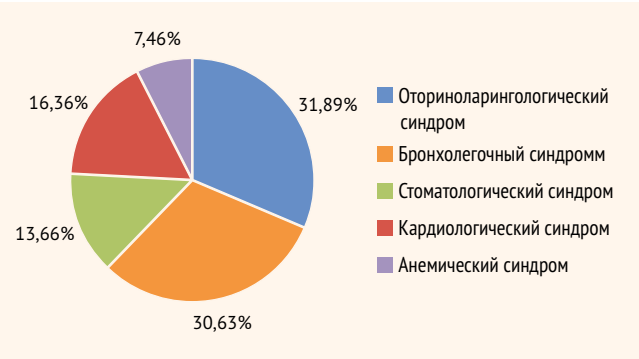


Рисунок 3. Распределение данных ЭГДС до начала терапии (%)
Figure 3. Distribution of EGD findings before initiation of therapy (%)

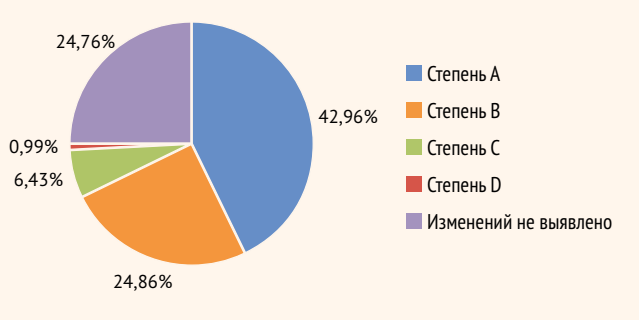


Рисунок 4. Структура жалоб после терапии
Figure 4. Pattern of patient complaints after therapy

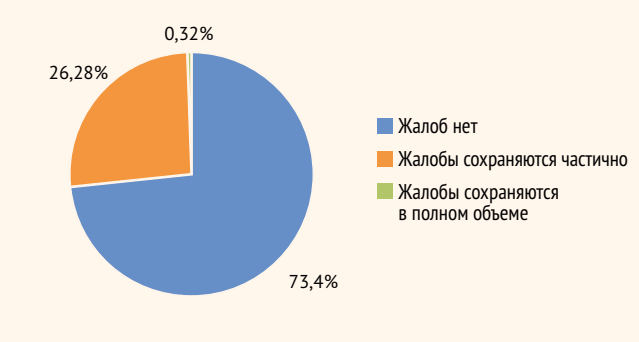


Таблица 2. Распределение данных контрольной ЭГДС после лечения
Table 2. Distribution of check-up EGD findings after treatment

Распределение данных контрольной ЭГДС после лечения	Кол-во	%
Полная эндоскопическая ремиссия на контрольной ЭГДС (отсутствуют участки поврежденной слизистой)[A]	2 853	74,45
Частичная эндоскопическая ремиссия на контрольной ЭГДС (уменьшение размеров участков поврежденной слизистой)[B]	961	25,08
Отсутствие динамики на контрольной ЭГДС (картина ЭГДС такая же, как и до начала терапии)	18	0,47
Отрицательная динамика на контрольной ЭГДС (увеличение размеров поврежденной слизистой)[C]	0	0,00
Всего	3 832	100,00

Примечание. Yates corrected Chi-square A&B, C p = 0,000; B&C p = 0,000.

Рисунок 5. Структура контрольной ЭГДС через 4–8 нед. (%)
Figure 5. Pattern of check-up EGD findings at 4–8 weeks (%)

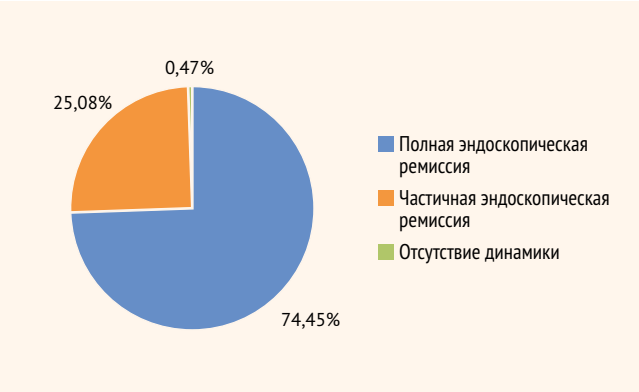
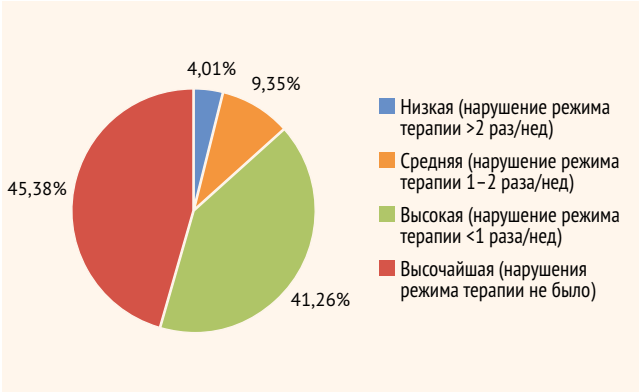


Рисунок 6. Структура приверженности терапии
Figure 6. Pattern of treatment adherence



и пищевод Барретта) [1, 3]. Последние крупные исследования демонстрируют, что более 13% мирового населения страдают симптомами ГЭРБ, тогда как в России этот показатель превышает 25% [7, 8, 21]. Согласно последним клиническим рекомендациям, ИПП являются базисной терапией данного заболевания (Всемирная организация гастроэнтерологов, 2017 г.; Американская коллегия гастроэнтерологов, 2022 г.; Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2024 г.) [1, 22, 23]. За прошедшие годы были проведены исследования, подтвердившие высокую эффективность пантопразола при лечении ГЭРБ. Один из крупнейших метаанализов 25 рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших эффективность и переносимость различных ИПП при лечении больных с эрозивным эзофагитом, позволил сделать заключение, что эзомепразол 40 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг и лансопразол 30 мг продемонстрировали большие преимущества относительно эффективности и переносимости, чем другие ИПП (рабепразол, омепразол, декслансопразол), образуя кластер «наиболее эффективных препаратов». При этом пантопразол 40 мг имел наилучший показатель приверженности к терапии среди всех ИПП [24]. Эти данные подтверждаются результатами недавнего многоцентрового неинтервенционного наблюдательного исследования с применением препарата Нольпаза®, проведенного в России, с использованием данных более 14 тыс. пациентов с ГЭРБ, гастритом, дуоденитом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, лекарственной гастропатией [25]. Так, 98% пациентов до начала лечения имели жалобы со стороны ЖКТ, в то время как к окончанию терапии жалобы сохранялись в полном объеме менее чем у 1% пациентов. Результаты ЭГДС на момент окончания терапии препаратом Нольпаза® подтвердили положительную динамику в 99,8% случаев, причем у подавляющего большинства была достигнута полная эндоскопическая ремиссия [25].

По результатам настоящего пострегистрационного неинтервенционного наблюдательного исследования (n = 10 883) более 99% пациентов с ГЭРБ на фоне терапии препаратом Нольпаза® отметили положительную динамику терапии. К окончанию терапии жалобы полностью отсутствовали у 73,4% пациентов, а 26,28% отмечали лишь частичное сохранение жалоб, при этом жалобы в полном объеме сохранялись менее чем в 1% случаев (0,32%).

Уменьшение влияния заболевания на аспекты повседневной жизни отметили более 97% пациентов, из них 59,21% отметили полное отсутствие и 38,42% – значительное снижение влияния на аспекты повседневной жизни. Важным показателем в оценке эффективности ИПП в терапии ГЭРБ являются данные ЭГДС. Контрольная ЭГДС на момент окончания терапии препаратом Нольпаза® проводилась у 35,21% пациентов, у которых в 99,53% случаев отмечалась положительная динамика. Полная эндоскопическая ремиссия заболевания отмечалась у 74,45% и частичная эндоскопическая ремиссия – у 25,08%. Согласно опроснику Лайкерта, доля врачей, полностью удовлетворенных и удовлетворенных проведенным лечением (4 и 5 баллов), оказалась высокой – 94,51%. Аналогично: большинство врачей были полностью удовлетворены и удовлетворены (4 и 5 баллов) переносимостью

терапии – 96,31%. Большинство пациентов оказалось полностью удовлетворены и удовлетворены доступностью препарата Нольпаза® – 95,89%, соотношением цена/качество – 94,5%, переносимостью терапии – 96,11%, а также удобством приема – 95,61%. Доля пациентов, продемонстрировавших высочайший и высокий уровни приверженности терапии при приеме препарата Нольпаза® в реальной клинической практике, высокая и превышает 86%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За время проведения исследования более 99% пациентов отметили положительную динамику терапии в течение 4–8 нед. Если до начала терапии различные жалобы предъявляли 98,2% пациентов, то к моменту окончания терапии жалобы полностью отсутствовали у 73,4% пациентов, а 26,28% отмечали лишь частичное сохранение жалоб. Клиническое улучшение отразилось на уменьшении влияния заболевания на аспекты повседневной жизни, которое отметили более 97% пациентов. Объективным показателем эффективности терапии препаратом Нольпаза® в исследовании явились данные контрольной ЭГДС, проведенной 35,21% пациентов после курса терапии, у которых в 99,53% случаев отмечалась положительная динамика. Доля врачей, полностью удовлетворенных и удовлетворенных проведенным лечением, согласно опроснику Лайкерта, была очень высокой – 94,51%, как и удовлетворенность переносимостью терапии – 96,31%. Крайне важно, что 95,89% пациентов полностью удовлетворены и удовлетворены доступностью препарата Нольпаза®, соотношением цена/качество – 94,5%, переносимостью терапии – 96,11%, а также удобством приема – 95,61%. Также за время терапии НР отмечались лишь у 0,28% пациентов, основными из которых были головная боль (20%), запор (17,5%) и дискомфорт в животе (15%).

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало значимый клинический эффект и высокую безопасность пантопразола (Нольпаза®) у пациентов с ГЭРБ в условиях реальной клинической практики в России.

Поступила / Received 28.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Ливзан МА, Мартынов АИ и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(5):111–135. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.
Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Maev IV, Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–135. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.
2. Маев ИВ, Андреев ДН, Овсепян МА, Баркалова ЕВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(7):16–26. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
Maev IV, Andreev DN, Ovsepyan MA, Barkalova EV. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):16–26. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
3. Маев ИВ, Бусарова ГА, Андреев ДН. *Болезни пищевода.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 668 с. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/5205/12145749/original/bol_pish.pdf.
4. Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, Ferro A, Barutta F, Beccuti G et al. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update.*J Clin Med.* 2020;9(8):2559. https://doi.org/10.3390/jcm9082559.
5. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1515–1520. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x.
6. Yanushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Andreev DN, Lyamina SV, Sokolov FS et al. Prevalence and Risk of Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Dent J.* 2022;10(7):126. https://doi.org/10.3390/dj10070126.
7. 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.
8. Андреев ДН, Маев ИВ, Бордин ДС, Абдулхаков СР, Шабуров РИ, Соколов ФС. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России: метаанализ популяционных исследований. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):751–756. https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202807.
Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Abdulkhakov SR, Shaburov RI, Sokolov PhS. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia: a meta-analysis of population-based studies. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(8):751–756. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2024.08.202807.
9. 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.
Andreev DN, Kucheryavyy YA. 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.
10. Shkolnikov VM, Churilova E, Jdanov DA, Shalnova SA, Nilssen O, Kudryavtsev A et al. Time trends in smoking in Russia in the light of recent tobacco control measures: synthesis of evidence from multiple sources. *BMC Public Health*. 2020;20(1):378. https://doi.org/10.1186/s12889-020-08464-4.
11. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(7):747–754. https://doi.org/10.1007/s10654-022-00842-z.
12. Маев ИВ, Андреев ДН, Гончаренко АЮ, Дичева ДТ. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2013;(7-8):12–14. Режим доступа: https://gastroscan.ru/literature/authors/7083.
Maev IV, Andreev DN, Goncharenko AYu, Dicheva DT. Proton pump inhibitors as a basis for the treatment of acid-related diseases. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2013;(7-8):12–14. (In Russ.) Available at: https://gastroscan.ru/literature/authors/7083.
13. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Шабуров РИ. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):4–11. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Shaburov RI. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(8):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000387.
14. Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.).* 2013;(2):9–14. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2013/gastro2013_pril/gastro2013_2_pril/perspektivy-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni.
Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prospects for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.).* 2013;(2):9–14. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2013/gastro2013_pril/gastro2013_2_pril/perspektivy-lecheniya-gastroezofagealnoy-reflyuksnoy-bolezni.
15. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;(5):17–22. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/rcmjop.

Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Clinical significance of the syndrome of "crossing" of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie Perspektivy Gastroehnterologii, Gepatologii.* 2013;(5):17–22. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/rcmjop.
16. 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, Andreyev DN. Prospects of acid-related diseases treatment. *Klinicheskie Perspektivy Gastroehnterologii, Gepatologii.* 2014;(2):15–24. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/rxbwvz.
17. Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2003;23(10 Pt2):74S–80S. https://doi.org/10.1592/phco.23.13.74s.31929.
18. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119–131. https://doi.org/10.1007/s40272-013-0012-x.
19. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–211. https://doi.org/10.1007/s40264-014-0144-0.
20. Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. *Prz Gastroenterol.* 2018;13(1):6–15. https://doi.org/10.5114/pg.2018.74556.
21. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430–440. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589.
22. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538.
23. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467–478. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854.
24. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine.* 2017;96(39):e8120. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008120.
25. Маев ИВ, Заборовский АВ, Тарарина ЛА, Юнина ДВ, Андреев ДН. Эффективность и безопасность пантопразола в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в России: многоцентровое наблюдательное исследование. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(43):20–27. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-43-20-27. Mayev IV, Zaborovsky AV, Tararina LA, Yunina DV, Andreev DN. Efficiency and Safety of Pantoprazol in Treatment of Patients with Acid Dependent Diseases in Russia: Multicenter Observe Research. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(43):20–27. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-43-20-27.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **И.В. Маев**
Написание текста – **И.В. Маев, Д.Н. Андреев**
Сбор и обработка материала – **Л.А. Тарарина, Д.В. Юнина, Е.Г. Лобанова, Е.В. Ульянкина, Ю.А. Лежнева, Ф.С. Соколов**
Обзор литературы – **Д.Н. Андреев, Е.В. Ульянкина**
Анализ материала – **И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, Г.Л. Юренев**
Статистическая обработка – **Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов**
Редактирование – **А.В. Заборовский, Л.А. Тарарина , Г.Л. Юренев**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.В. Маев, А.В. Заборовский**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Igor V. Maev**
Text development – **Igor V. Maev, Dmitriy N. Andreev**
Collection and processing of material – **Larisa A. Tararina, Dina V. Yunina, Elena G. Lobanova, Elena V. Ulyankina, Yulia A. Lezhneva, Philipp S. Sokolov**
Literature review – **Dmitry N. Andreev, Elena V. Ulyankina**
Material analysis – **Igor V. Maev, Dmitriy N. Andreev, Andrey V. Zaborovskiy, Georgy L. Yurenev**
Statistical processing – **Dmitriy N. Andreev, Filipp S. Sokolov**
Editing – **Andrey V. Zaborovskiy, Larisa A. Tararina, Georgy L. Yurenev**
Approval of the final version of the article – **Igor V. Maev, Andrey V. Zaborovskiy**

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); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru
Заборовский Андрей Владимирович, д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0002-7923-9916; azabor@mail.ru
Юренев Георгий Леонидович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; yurenev@list.ru
Тарарина Лариса Анатольевна, старший преподаватель кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; 79104906528@ya.ru
Юнина Дина Владимировна, преподаватель кафедры фармакологии Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; dina1451@yandex.ru
Лобанова Елена Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0002-3426-1853; d.208.041.01@gmail.com
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); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0002-4007-7112; dna-mit8@mail.ru
Соколов Филипп Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0003-2813-6498; phlppsokolov@gmail.com
Ульянкина Елена Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0002-8417-6825; pantera7775@yandex.ru
Лежнева Юлия Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0001-6928-5137; strekoza80@list.ru

Information about the authors:

Igor V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored 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); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru

Andrey V. Zaborovskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7923-9916; azabor@mail.ru

Georgy L. Yurenev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; yurenev@list.ru

Larisa A. Tararina, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; 79104906528@ya.ru

Dina V. Yunina, Lecturer of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dina1451@yandex.ru

Elena G. Lobanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3426-1853; d.208.041.01@gmail.com

Dmitriy N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4007-7112; dna-mit8@mail.ru

Filipp S. Sokolov, Lecturer of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2813-6498; phlppsokolov@gmail.com

Elena V. Ulyankina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8417-6825; pantera7775@yandex.ru

Yulia A. Lezhneva, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6928-5137; strekoza80@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-235

Оригинальная статья / Original article

Эпителий-протективная терапия пациентов с аутоиммунным гастритом при различном статусе инфицирования *Helicobacter pylori*

А.В. Губанова[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-5989-6804, anasta589@rambler.ru
М.А. Ливзан[2], https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
С.И. Мозговой[2], https://orcid.org/0000-0001-7200-7082, simozgovoy@yandex.ru
[1] Городская поликлиника №8; 644052, Россия, Омск, ул. Багратиона, д. 10
[2] Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Введение. Бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori)* и аутоиммунное воспаление являются ведущими этиологическими факторами хронического гастрита. С учетом отсутствия этиологического лечения аутоиммунного гастрита (АИГ) существует необходимость рассмотреть назначение данной группе больных эпителий-протективной терапии с анализом ее эффективности.
Цель. Оценить эффективность терапии цитопротектором ребамипид у больных АИГ с различным статусом инфицирования бактерией *H. pylori*.
Материалы и методы. Проведено открытое когортное рандомизированное исследование с включением 60 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ). Было сформировано три группы с учетом этиологического фактора ХАГ: основная группа – пациенты с АИГ, 1-я группа сравнения – с АИГ в сочетании с *H. pylori*, 2-я группа сравнения – с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Пациенты с АИГ, АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом получали терапию ребамипидом в течение 12 нед. Был проведен статистический анализ контрольных результатов динамики симптомов диспепсии и морфологического исследования гастробиоптатов.
Результаты. В группах пациентов, получающих терапию ребамипидом, отмечалось статистически значимое снижение выраженности и встречаемости симптомов диспепсии к 4-й и 12-й нед. наблюдения. При оценке результатов контрольного морфологического исследования в группах пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* статистически отмечена тенденция к снижению степени воспаления. В группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом – статистически значимое снижение степени воспаления.
Заключение. Назначение эпителий-протективной терапии пациентам с АИГ оказывает благоприятный эффект на проявления синдрома диспепсии. Статистически отмечена тенденция к уменьшению выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка у пациентов с АИГ на фоне приема ребамипида. Требуются дальнейшие исследования эффективности ребамипида у пациентов с АИГ с более длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: воспаление, диспепсия, хронический гастрит, атрофия, рак желудка, ребамипид

Для цитирования: Губанова АВ, Ливзан МА, Мозговой СИ. Эпителий-протективная терапия пациентов с аутоиммунным гастритом при различном статусе инфицирования *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2025;19(8):32–38. https://doi.org/10.21518/ms2025-235.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epithelium-protective therapy for patients with autoimmune gastritis with different status of *Helicobacter pylori*

Anastasiya V. Gubanova[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-5989-6804, anasta589@rambler.ru
Maria A. Livzan[2], https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Sergei I. Mozgovoi[2], https://orcid.org/0000-0001-7200-7082, simozgovoy@yandex.ru
[1] City Polyclinic No. 8; 10, Bagration St., Omsk, 644052, Russia
[2] Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract
Introduction. *Helicobacter pylori (H. pylori)* and autoimmune inflammation are leading etiologic factors of chronic gastritis. Given the lack of etiological treatment for autoimmune gastritis (AIG), there is a need to consider the use of epithelial-protective therapy for this group of patients and analyze of its effectiveness.
Aim. To assess the effectiveness of therapy with the cytoprotector rebamipide in patients with AIG with different status of infection with *H. pylori*.
Materials and methods. An open, cohort randomized study was conducted involving 60 patients with chronic atrophic gastritis (CAG). Three groups were formed considering the etiologic factor of CAG: the main group of patients with AIG, comparison

© Губанова АВ, Ливзан МА, Мозговой СИ, 2025

group 1 – with AIG in combination with *H. pylori*, comparison group 2 – with *H. pylori*-associated gastritis. Patients with AIG, some with AIG in combination with *H. pylori* and those with *H. pylori*-associated gastritis received rebamipide for 12 weeks. A statistical analysis of the control results of the dynamics of dyspepsia symptoms and a morphological study of gastrobiopsy samples, was performed.

Results. In groups of patients receiving rebamipide therapy, a statistically significant decrease in the severity and incidence of dyspepsia symptoms was observed by the 4th and 12th weeks of observation. When assessing the results of a control morphological study in the groups of patients with AIG and AIG in combination with *H. pylori*, a statistically significant trend towards a decrease in the degree of inflammation was observed. In the group of patients with *H. pylori*-associated gastritis, a statistically significant decrease in the degree of inflammation was also noted.

Conclusion. The use of epithelium-protective therapy in patients with AIG has a beneficial effect on the manifestations of dyspepsia syndrome. A statistically significant trend towards a decrease in the severity of inflammatory changes in the gastric mucosa in patients with AIG was observed while taking rebamipide. Further studies are required regarding the effectiveness of rebamipide in patients with AIG with a long follow-up period.

Keywords: inflammation, dyspepsia, chronic gastritis, atrophy, gastric cancer, rebamipide

For citation: Gubanova AV, Livzan MA, Mozgovoi SI. Epithelium-protective therapy for patients with autoimmune gastritis with different status of *Helicobacter pylori*. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):32–38. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-235.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно консенсусу RE.GA.IN. (Real-World Gastritis Initiative), ведущими причинами хронического гастрита (ХГ) с риском формирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) – атрофии и кишечной метаплазии – являются бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori)* и аутоиммунное воспаление [1, 2]. В отношении риска развития рака желудка (РЖ) экспертами подчеркивается связь инфекции *H. pylori* и аденокарциномы желудка [3–5], тогда как риск РЖ в условиях аутоиммунного воспаления увеличивается только при наличии текущей или предшествующей инфекции *H. pylori* [6]. Для изолированного аутоиммунного гастрита (АИГ) риск РЖ сопоставим с общепопуляционным, а наблюдение необходимо для скрининга и ранней диагностики нейроэндокринных опухолей [7–9]. В этой связи в условиях реальной клинической практики крайне актуальным является поиск высокоэффективных и безопасных схем терапии для курации больного и профилактики злокачественных новообразований СОЖ.

Ведение пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом регламентировано действующими клиническими рекомендациями [10, 11], в то время как курация больных АИГ ограничивается только восполнением дефицита витамина B_{12} и микронутриентов без прицельного воздействия на аутоиммунное воспаление СОЖ [12–14]. Вместе с тем в утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендациях по ведению пациентов с гастритом и дуоденитом больным с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) показано назначение цитопротективной терапии в течение 4–8 нед. [15]. Однако в данных клинических рекомендациях не уточнены показания к применению данной терапии с учетом причинного фактора ХГ, а также необходимость в повторных курсах. Ввиду отсутствия этиологического лечения АИГ, при сохраняющемся иммуноопосредованном воспалении в теле и дне желудка [16, 17], актуально изучение эффективности эпителий-протективной терапии. Одним из препаратов с цитопротективным эффектом является ребамипид, который относится к производным α-аминокислоты 2(1H)-хинолинона [18, 19]. Данный препарат потенцирует свое эпителий-протективное действие через стимуляцию синтеза эндогенных простагландинов E2 и GI2, усиление секреции гликопротеинов слизи в СОЖ [20, 21]. Ребамипид улучшает кровоснабжение в СОЖ, а также уменьшает проницаемость эпителиального барьера с помощью повышения экспрессии белков zonula occludens-1 (ZO-1) и клаудинов [22, 23]. Важной особенностью данного лекарственного препарата является его способность оказывать действие на воспаление в СОЖ посредством уменьшения количества пероксидов липидов в желудке, нейтрализации свободных радикалов кислорода, а также снижать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, связанными с бактерией *H. pylori* [24–26].

Доступные результаты проведенных клинических исследований у пациентов с ХГ по оценке эффективности ребамипида в большинстве случаев связаны с наличием инфекции *H. pylori*. Информация о применении данного лекарственного препарата в отношении аутоиммунного воспаления СОЖ достаточно ограничена.

Цель исследования – оценить эффективность терапии цитопротектором ребамипид у больных АИГ с различным статусом инфицирования бактерией *H. pylori*.

С учетом поставленной цели было проведено открытое, когортное, рандомизированное исследование с параллельным контролем клинических, эндоскопических признаков ХАГ и анализом структурных изменений СОЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели была сформирована исследовательская когорта из 60 человек с ХАГ.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 75 лет.
2. Установленный диагноз ХАГ.
3. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

2. Перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте.

3. Случаи гиперчувствительности или непереносимости ребамипида в анамнезе.

4. Противопоказания к эндоскопическому исследованию.

5. Беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у мужчин и женщин фертильного возраста.

6. Прием лекарственных препаратов группы гастропротекторов (ребамипида, висмута трикалия дицитрата) в течение 4 нед., предшествующих скрининговому визиту.

7. Рефрактерность к терапии препаратом ребамипида в анамнезе.

8. Любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

9. Зарегистрированные случаи отсутствия приема назначенного лекарственного препарата.

10. Участие в другом клиническом исследовании лекарственного препарата (или медицинского изделия) в настоящий момент или в течение последних 30 дней.

На этапе скрининга всем участникам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием аппарата экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI с помощью видеогастроскопа Olympus CF-HQ190. Во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обязательно выполнялся забор биоптатов СОЖ из 5 точек для дальнейшего морфологического исследования [27]. По результатам гистологического исследования степень и стадия гастрита (от 0 до IV) была установлена на основании российского пересмотра Международной классификации ХГ [28].

В исследовательскую когорту вошли пациенты, удовлетворяющие критериям включения и не имеющие критериев исключения. Каждый пациент с ХАГ мог задать интересующие его вопросы, далее всеми участниками было подписано информированное согласие.

На момент включения в исследование и во время контрольных визитов у всех пациентов оценивалась встречаемость и выраженность симптомов диспепсии с помощью опросника GSRS, валидированного Российским Межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) [29].

При уточнении анамнеза жизни внимание уделялось наличию сопутствующих заболеваний и принимаемым в связи с этим лекарственным препаратам. Все пациенты с ХАГ были опрошены о ранее проводимой эрадикационной терапии и ее эффективности, а также о принимаемых препаратах с цитопротективным действием.

Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* среди участников проводилась у 21 (35%) человека. На момент включения в исследование, по данным быстрого уреазного теста (тест-система Biohit) и морфологического исследования биоптатов СОЖ, у 25 (41,7%) пациентов была выявлена бактерия *H. pylori*. В данном случае больным было рекомендовано проведение эрадикационной терапии согласно действующим рекомендациям [15] с обязательным контролем проведенного лечения с помощью 13C-уреазного дыхательного теста через 4 нед. В таком случае пациент был включен в исследование только при отрицательном контрольном статусе на *H. pylori*.

Всем пациентам при первичном и контрольных визитах выполнялся физикальный осмотр, включавший оценку состояния кожных покровов, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Фиксировались показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений. Проводилась поверхностная и глубокая пальпация передней брюшной стенки с выявлением зон болезненности.

Лабораторное исследование включало общий и биохимический анализы крови с определением значений ферритина, витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено серологическое исследование для определения IgG-антител к париетальным клеткам желудка. Дополнительно выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

С учетом этиологии ХАГ участники исследования были разделены на три группы. Основная группа (14 человек) состояла из больных АИГ, получающих цитопротективную терапию ребамипидом в течение 12 нед. (84 дня) в суточной дозировке 300 мг в сутки; 1-я группа сравнения (20 человек) включала пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori*; 2-я группа сравнения (26 человек) – с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Далее больные с ХАГ смешанного генеза (АИГ + *H. pylori*) и *H. pylori*-ассоциированным гастритом дополнительно были рандомизированы внутри групп на две подгруппы: одна получала эпителий-протективную терапию ребамипидом, а вторая находилась только под наблюдением.

Контрольные осмотры участников исследования проводились через 4 и 12 нед. и включали в себя анализ распространенности и интенсивности проявлений синдрома диспепсии с помощью опросника GSRS, физикальный осмотр. У пациентов, получающих эпителий-протективную терапию, уточнялось наличие нежелательных явлений, а также проводилась оценка комплаентности.

Через 12 нед. после включения в исследование каждому участнику выполнялась контрольная ЭГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI с забором гастробиоптатов по системе OLGA с последующим морфологическим исследованием.

Статистический анализ выполнялся с применением пакета StatSoft Statistica 8.0 и программы Microsoft Excel. Согласно проверке на основании критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, распределение в выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа. В связи с этим при сравнении количественных признаков в двух независимых друг от друга группах нами использовался критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U test), а в трех и более – критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis H test). При сравнении количественных данных в двух зависимых друг от друга группах применялся критерий Вилкоксона, трех и более – критерий Фридмана. При сопоставлении качественных

признаков в группах использовался критерий сопряженности χ^2 Пирсона и критерий Фишера. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В тексте количественные данные обозначены как медиана (Me) и межквартильный интервал в виде «Me [P25; P75]».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 60 участников в возрасте от 34 до 70 лет, медиана возраста составила 58 [49; 65] лет. По гендерному составу среди пациентов отмечалось превалирование женщин – 52 (86,7%) с медианой возраста 58 [47,5; 65] лет над мужчинами – 8 (13,3 %) с медианой возраста 59 [55; 64] лет.

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по возрасту и полу. Медиана возраста участников с АИГ составила 55 [46; 60] лет, с АИГ в сочетании с *H. pylori* – 57,5 [46; 63] года, больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом – 58,5 [50; 65] года (p = 0,345). Основная группа включала 2 пациентов мужского пола и 12 женского; 1-я группа сравнения состояла из 3 участников мужского пола и 17 женского; 2-я группа сравнения – из 3 участников мужского пола и 23 женского (p = 0,936).

На момент включения в исследование с целью оценки встречаемости и выраженности симптомов синдрома диспепсии всеми участниками был заполнен опросник GSRS, по данным которого в подгруппах пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом статистически значимые различия не определялись.

Контрольные визиты проводились через 4 и 12 нед. от момента включения в исследование с повторной оценкой распространенности и интенсивности симптомов синдрома диспепсии с помощью опросника GSRS.

В группе пациентов с АИГ, получающих цитопротективную терапию, к 4-й и 12-й нед. исследования определялось статистически достоверное уменьшение выраженности синдрома эпигастральной боли (СЭБ) (p = 0,033 и p = 0,017 соответственно), к 12-й нед. дополнительно отмечалось статистически достоверное снижение интенсивности боли в животе натощак (p = 0,012) и проявлений постпрандиального дистресс-синдрома (ППДС) (p = 0,041). При анализе встречаемости симптомов диспепсии в основной группе к 12-й нед. наблюдения отмечалось статистически значимое снижение распространенности СЭБ (p = 0,028).

В подгруппе пациентов с ХАГ смешанного генеза (АИГ + *H. pylori*) на фоне эпителий-протективной терапии к 12-й нед. исследования определялось статистически достоверное уменьшение выраженности (p = 0,018) и встречаемости СЭБ (p = 0,035), а также снижение интенсивности чувства распирания, переполнения в животе (p = 0,028).

Среди больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом, получающих цитопротективную терапию, к 4-й нед. наблюдения отмечалось статистически достоверное снижение выраженности боли в верхних отделах живота (p = 0,023). К 12-й нед. наблюдения в данной группе определялось статистически значимое уменьшение интенсивности (p = 0,017) и встречаемости (p = 0,019) боли в верхних отделах живота. Наряду с этим, у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом на фоне терапии ребамипидом к 12-й нед. отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли в животе натощак (p = 0,048), проявлений ППДС (p = 0,028), а также отрыжки воздухом (p = 0,021).

При анализе полученных данных согласно опроснику GSRS в группе сравнения у пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом без эпителий-протективной терапии не отмечено статистически достоверных различий в отношении интенсивности и встречаемости проявлений синдрома диспепсии на 4-й и 12-й нед. наблюдения.

Был проведен сравнительный анализ выраженности и распространенности симптомов диспепсии на контрольных визитах у пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* на фоне приема ребамипида и находящихся под наблюдением. В подгруппе, получавшей цитопротективную терапию, отмечалось статистически значимое снижение выраженности (p = 0,008) и распространенности (p = 0,024) боли в верхних отделах живота.

Следующим этапом выполнялась оценка результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ на момент включения и через 12 нед. Сформированные подгруппы в процессе рандомизации в группах больных АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом на момент включения в исследование были статистически сопоставимы по данным степени и стадии гастрита на основании системы OLGA с учетом российского пересмотра Международной классификации ХГ. В 1-й группе сравнения в подгруппах преобладала степень гастрита III (p = 0,705), стадия III (p = 0,326), а во 2-й группе сравнения – степень II и III (p = 0,329), стадия III (p = 0,682).

В основной группе пациентов при анализе результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ статистически выявлена тенденция к снижению степени гастрита (p = 0,091). В подгруппе пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* на фоне эпителий-протективной терапии при контрольном морфологическом исследовании статистически определялась тенденция к снижению степени гастрита (p = 0,068).

В подгруппе больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом на фоне приема ребамипида при гистологическом исследовании гастробиоптатов через 12 нед. терапии было выявлено статистически достоверное снижение степени гастрита (p = 0,043), что, вероятно, связано не только с приемом ребамипида, но и с эрадикацией *H. pylori*.

При анализе контрольных результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ в подгруппах пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* и с *H. pylori*-ассоциированным гастритом без эпителий-протективной терапии не отмечалось статистически значимых различий (p = 0,593 и p = 0,225 соответственно).

При оценке полученных контрольных данных гистологического исследования гастробиоптатов через 12 нед., статистически значимых различий в исследовательских группах по стадии гастрита не было получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов проведенного исследования в группах больных ХАГ различного генеза на фоне цитопротективной терапии препаратом ребамипид было выявлено статистически значимое уменьшение встречаемости и интенсивности проявлений синдрома диспепсии (СЭБ, ППДС) в группах пациентов с АИГ, с АИГ в сочетании с бактерией *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Важно отметить, что использование ребамипида у пациентов с наличием аутоиммунного воспаления в СОЖ при синдроме диспепсии является перспективной лечебной мерой ввиду ограничения использования ингибиторов протонной помпы у данных больных. Согласно утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническим рекомендациям по курации больных гастритом и дуоденитом, при наличии симптомов диспепсии у пациентов с ХГ рекомендовано назначение ребамипида в течение 2– 8 нед. как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения [15], в том числе в комбинации с препаратами, имеющими прокинетический эффект. У пациентов с АИГ клинические проявления могут как отсутствовать, так и иметь разнообразный характер. У части пациентов с аутоиммунным поражением СОЖ могут преобладать жалобы на ППДС с ранним насыщением и/или постпрандиальным чувством полноты в сочетании с СЭБ [30]. В данном случае терапевтически оправдано назначение комбинации ребамипида с прокинетическими препаратами.

В исследовании X. Han et al. [18] с участием 178 пациентов с ХГ, ассоциированным с инфекцией *H. pylori,* и без инфицирования данной бактерией (без уточнения этиологического фактора ХГ) на фоне приема ребамипида в течение 26 нед. проводился анализ как динамики клинических проявлений, так и эндоскопическая и гистологическая оценка в сочетании с иммуногистохимическим исследованием. Пациентам с *H. pylori*-ассоциированным гастритом проводилась эрадикация. Динамика клинических проявлений оценивалась на основании заполнения опросника с визуально-аналоговой шкалой от 0 до 3 до и после лечения, где учитывались следующие симптомы: боль в верхней части живота, вздутие живота, кислотный рефлюкс, отрыжка, потеря аппетита, тошнота и рвота. При анализе результатов опроса наблюдалось статистически значимое улучшение клинических симптомов в группах пациентов с ХГ и различным статусом инфицирования *H. pylori* на фоне приема ребамипида через 26 нед. терапии по сравнению с контрольными группами, что составило 2,48 ± 1,84 и 1,52 ± 1,81 (p = 0,004) и 2,83 ± 1,90 и 1,59 ± 1,81 (p = 0,001).

По итогам морфологического исследования гастробиоптатов нами была статистически отмечена тенденция к снижению степени гастрита в группах пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori,* а у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом определялось статистически значимое уменьшение степени воспаления на фоне приема ребамипида через 12 нед. терапии.

При этом по результатам статистического анализа нами не были получены данные о снижении стадии гастрита в исследуемых группах, что, вероятно, связано с относительно непродолжительным приемом ребамипида. В проведенных ранее клинических исследованиях по оценке динамики регресса атрофических изменений в СОЖ у пациентов с ХГ применялась терапия данным препаратом в течение 26–56 нед. до 2 лет.

В приведенном ранее исследовании X. Han et al. [18] по результатам гистологической оценки гастробиоптатов с забором по Сиднейской системе отмечалось статистически значимое снижение выраженности нейтрофильной инфильтрации в группах пациентов, принимающих терапию ребамипидом (0,44 ± 1,08 против 0,04 ± 0,88, p = 0,037 и 0,40 ± 0,77 по сравнению с -0,04 ± 0,36, p = 0,006). При анализе данных больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом в контрольной группе также наблюдалось снижение инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами, что, вероятно, связано с элиминацией *H. pylori*, но без статистической значимости. При анализе динамики выраженности атрофических изменений в группах пациентов, получающих ребамипид, определялось статистически достоверное снижение частоты кишечной метаплазии (p = 0,017 против p = 0,123) и интраэпителиальной неоплазии низкой степени (p = 0,005 против p = 0,226). При проведении иммуногистохимического исследования отмечалась положительная динамика на фоне приема ребамипида в виде снижения процента клеток, способных к экспрессии CDX2 (31,5 против 15,7%, p = 0,021) и TFF3 (44,9 против 25,8%, p = 0,012).

В исследовании J. Lee et al. [31] с участием 64 пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию СОЖ и эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу дисплазии и раннего РЖ, проводилась терапия ребамипидом в течение 1 года. В исследование были включены пациенты с активной инфекцией *H. pylori* с обязательным проведением эрадикационной терапии и больные ХГ с негативным статусом инфицирования *H. pylori* без уточнения этиологического фактора. При контрольном морфологическом исследовании гастробиоптатов в группе пациентов без инфицирования *H. pylori,* получающих терапию ребамипидом, отмечалось статистически достоверное уменьшение выраженности атрофии (до приема ребамипида – 1,880 ± 1,040 по сравнению с контрольным исследованием – 1,250 ± 0,894, p = 0,028) и кишечной метаплазии в антральном отделе (до приема – 1,840 ± 1,012, после – 1,180 ± 0,912, p = 0,02) без уточнения динамики атрофических изменений в теле желудка. В группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом не выявлено статистически значимых различий при контрольном морфологическом исследовании через 1 год.

В исследовании T. Kamada et al. [32] с включением 169 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом проводилась терапия ребамипидом в течение 1 года. По данным контрольного исследования гастробиоптатов наблюдалось статистически достоверное снижение степени воспаления в теле желудка по малой кривизне в группе пациентов на фоне приема ребамипида (1,12 ± 0,08 против

1,35 ± 0,88, p = 0,043). При этом в обеих группах отмечалось снижение выраженности атрофии и кишечной метаплазии без статистической значимости при сравнении между группами, что может быть связано с успешно проведенной эрадикационной терапией *H. pylori*.

В исследовании И.Г. Бакулина и соавт. [33] с включением 178 пациентов с ХАГ различного генеза оценивали динамику серологических маркеров атрофии и воспаления на фоне приема ребамипида в течение 6 мес. У больных АИГ отмечалось статистически значимое увеличение значений соотношения пепсиногена I к пепсиногену II (p < 0,001) в группе, получающей ребамипид, при снижении данного показателя в контрольной группе (p < 0,001). При анализе уровня пепсиногена I в данных группах определялось статистически значимое снижение данного маркера, что было расценено авторами как возможный факт прогрессирования атрофии или физиологические колебания. В группах пациентов с ХАГ, развившимся вследствие перенесенной инфекции *H. pylori* и имеющим смешанный генез (АИГ в сочетании с эксхеликобактерным), было выявлено статистически значимое снижение уровня пепсиногена I и II как на фоне приема ребамипида, так и без цитопротективной терапии. Уменьшение выраженности воспаления СОЖ в исследуемых группах, вероятно, было связано с эрадикацией бактерии *H. pylori*.

Тем не менее масштабные клинические исследования эффективности и безопасности приема ребамипида с фокусом на аутоиммунное воспаление СОЖ не проводились. В отношении длительности приема ребамипида необходимы дальнейшие исследования с оценкой безопасности пролонгированных сроков приема и эффективности в снижении выраженности атрофических изменений СОЖ у пациентов с АИГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты отражают значимость использования ребамипида как у пациентов с АИГ, так и при наличии анамнеза инфицирования *H. pylori* в купировании проявлений синдрома диспепсии. У больных АИГ и различным статусом *H. pylori* отмечена тенденция к уменьшению степени гастрита, но без статистической значимости, что, вероятно, связано с непродолжительным курсом приема ребамипида и требует проведения дальнейших исследований с длительным периодом наблюдения. У пациентов с анамнезом инфицирования бактерией *H. pylori* на фоне эпителий-протективной терапии выявлено статистически значимое снижение выраженности воспалительных изменений СОЖ, что, возможно, также связано с эрадикацией *H. pylori*. Использование ребамипида регламентировано действующими клиническими рекомендациями и оправданно у пациентов с ХГ, в том числе при наличии аутоиммунного воспаления СОЖ.

Поступила / Received 27.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2025
Принята в печать / Accepted 29.04.2025

Список литературы / References

1. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut.* 2024;73(3):407–441. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164.
2. Бордин ДС, Мозговой СИ, Ливзан МА, Гаус ОВ, Маев ИВ. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, Helicobacter pylori--ассоциированный и аутоиммунный гастрит. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(2):54–70. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70.
Bordin DS, Mozgovoy SI, Livzan MA, Gaus OV, Maev IV. Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What is New? Part I: Definitions, Helicobacter pylori-Associated and Autoimmune Gastritis. *Effective Pharmacotherapy.* 2024;20(2): 54–70. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70.
3. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26–38. https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001.
4. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5461–5473. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5461.
5. Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2895. https://doi.org/10.3390/ijms24032895.
6. Goldenring J. No *H. pylori*, no adenocarcinoma for patients with autoimmune gastritis. *Gut.* 2023;72(1):1–2. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328068.
7. Nehme F, Rowe K, Palko W, Tofteland N, Salyers W. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(3):299–307. https://doi.org/10.1007/s12328-019-01074-7.
8. Губанова АВ, Ливзан МА, Кролевец ТС, Мозговой СИ, Рубцов ВА, Степанченко МА. Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;211(3):112–119. Режим доступа: https://elibrary.ru/ilvnvd.
Gubanova AV, Livzan MA, Krolevets TS, Mozgovoi SI, Rubtsov AV, Stepanchenko MA. Autoimmune gastritis and stomach cancer: assessing the risks. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;211(3):112–119. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/ilvnvd.
9. Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, Iascone V, Vestito A, Fusaroli P et al. Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers.* 2024;16(7):1310. https://doi.org/10.3390/cancers16071310.
10. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Федоров ЕД, Шептулин АА, Трухманов АС и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Fedorov ED, Sheptulin AA, Trukhmanov AS et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4): 70–99. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
11. Бордин ДС, Ливзан МА, Осипенко МФ, Мозговой СИ, Андреев ДН, Маев ИВ. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;205(9):5–21. Режим доступа: https://elibrary.ru/kqdihj.
Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, Mozgovoy SI, Andreyev DN, Maev IV. The key statements of the Maastricht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;205(9):5–21. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/kqdihj.
12. Orgler E, Dabsch S, Malfertheiner P, Schulz C. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2023;21:64–77. https://doi.org/10.1007/s11938-023-00406-4.
13. Кайбышева ВО, Тихонов СВ, Кашин СВ, Куваев РО, Крайнова ЕА, Бакулина НВ и др. Алгоритм диагностики и лечения аутоиммунного гастрита. *Профилактическая медицина.* 2024;27(9):101–110. https://doi.org/10.17116/profmed202427091101.
Kaibysheva VO, Tykhonov SV, Kashin SV, Kuvaev RO, Kraynova EA, Baculina NV et al. Algorithm of autoimmune gastritis diagnosis and treatment. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2024;27(9):101–110. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed202427091101.
14. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325–1332.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078.
15. Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Андреев ДН, Барановский АЮ и др. *Гастрит и дуоденит: клинические рекомендации.* М.; 2024. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2.
16. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8.

17. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, Klersy C, Di Stefano M, Luinetti O et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(11-12):1172–1180. https://doi.org/10.1111/apt.15540.
18. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–673. https://doi.org/10.1007/s40261-015-0329-z.
19. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):97–104. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455.
Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(12):97–104. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455.
20. Лапина ТЛ, Ивашкин ВТ. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(6):81–87. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87.
Lapina TL, Ivashkin VT. Rebamipide During chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):81–87. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87.
21. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бакулина НВ и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):940–956. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(8):940–956. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523.
22. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, Isozaki Y, Kajikawa H, Takagi T et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(3):469–477. https://doi.org/10.1254/jphs.fp0071422.
23. Звяглова МЮ, Князев ОВ, Парфенов АИ. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104–111. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000569.
Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2020;92(2):104–111. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000569.
24. Маев ИГ, Казюлин АН. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):101–109. https://doi.org/10.17116/terarkh2017894101-109.
Maev IG, Kazyulin AN. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(4):101–109. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh2017894101-109.
25. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Minegishi Y, Masaoka T, Iwasaki E, Hibi T. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early Helicobacter pylori eradication. *Digestion.* 2009;79(4):259–262. https://doi.org/10.1159/000213241.
26. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. https://doi.org/10.1586/egh.10.25.
27. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Piscioli F, Giacomelli L, De Pretis G, Graham DY. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 2007;56(5):631–636. https://doi.org/10.1136/gut.2006.106666.
28. Аруин ЛИ, Кононов АВ, Мозговой СИ. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. *Архив патологии.* 2009;71(4):11–18. Режим доступа: https://elibrary.ru/kwqqol.
Aruin LI, Kononov AV, Mozgovoi SI. International classification of chronic gastritis: what should be taken and what is in doubt. *Arkhiv Patologii.* 2009;71(4):11–18 (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/kwqqol.
29. Новик АА, Ионова ТИ, Шевченко ЮЛ (ред.). *Руководство по исследованию качества жизни в медицине.* 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа групп; 2007. 320 с. Режим доступа: https://rehab-base.ru/wp-content/uploads/2023/03/novik.pdf.
30. Rossi RE, Elvevi A, Sciola V, Mandarino FV, Danese S, Invernizzi P, Massironi S. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis: Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options. *World J Gastroenterol.* 2023;29(23):3733–3747. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i23.3733.
31. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, Kwon YH, Nam SY, Bae HI, Seo AN. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci.* 2022;67(6):2395–2402. https://doi.org/10.1007/s10620-021-07038-7.
32. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. https://doi.org/10.1155/2015/865146.
33. Бакулин ИГ, Сушилова АГ, Жарков АВ, Мальков ВА. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(46):28–34. Режим доступа: https://elibrary.ru/lhqcds.
Bakulin IG, Sushilova AG, Zharkov AV, Malkov VA. Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLOT Study. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2024; 20(46):28–34. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/lhqcds.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.В. Губанова, М.А. Ливзан**
Концепция и дизайн исследования – **М.А. Ливзан, С.И. Мозговой**
Написание текста – **А.В. Губанова**
Сбор и обработка материала – **А.В. Губанова, С.И. Мозговой**
Анализ материала – **А.В. Губанова, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой**
Редактирование – **А.В. Губанова, М.А. Ливзан**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.А. Ливзан**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anastasiya V. Gubanova, Maria A. Livzan**
Study concept and design – **Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoi**
Text development – **Anastasiya V. Gubanova**
Collection and processing of material – **Anastasiya V. Gubanova, Sergei I. Mozgovoi**
Material analysis – **Anastasiya V. Gubanova, Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoi**
Editing – **Anastasiya V. Gubanova, Maria A. Livzan**
Approval of the final version of the article – **Maria A. Livzan**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Губанова Анастасия Викторовна, врач-гастроэнтеролог, Городская поликлиника №8; 644052, Россия, Омск, ул. Багратиона, д. 10; ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; anasta589@rambler.ru

Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; imozgovoy@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasiya V. Gubanova, Gastroenterologist, City Polyclinic No. 8; 10, Bagration St., Omsk, 644052, Russia; Assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; anasta589@rambler.ru

Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru

Sergei I. Mozgovoi, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; simozgovoy@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-184

Обзорная статья / Review article

Гастропарез нужно выявлять и лечить

Е.Ю. Плотникова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru
А.С. Сухих, https://orcid.org/0000-0001-9300-5334, suhih_as@list.ru
Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме
Гастропарез, симптоматическое хроническое заболевание желудка, характеризуется объективными признаками задержки его опорожнения при отсутствии механической обструкции. Гастропарез редко документируется в обычной клинической практике. Данное заболевание обычно подозревают, исследуют и диагностируют у пациентов с синдромом интенсивной и продолжительной тошноты, рвоты, раннего чувства насыщения, боли в эпигастрии, которые возникают в результате ряда мышечных, нервных или ритмических нарушений в работе желудка. Хотя задержка опорожнения желудка является определяющим признаком гастропареза, другие аспекты нервно-мышечной дисфункции желудка, такие как дезадаптация и висцеральная гиперчувствительность, также могут способствовать появлению симптомов гастропареза. Симптомы гастропареза часто совпадают с симптомами других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая синдром хронической необъяснимой тошноты и рвоты, синдром циклической рвоты, различные нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом и прежде всего функциональную диспепсию. В данной статье представлен обзор различных исследований при гастропарезе с точки зрения моторики желудка. В клинической гастроэнтерологической практике гастропарез считается одним из наиболее сложных состояний, поскольку существуют расхождения в отношении определения, спектра симптомов, диагностики и оптимального терапевтического подхода, особенно в связи с недостаточностью методов лечения с доказанной эффективностью. В статье рассматриваются современные данные по эпидемиологии, этиологическим факторам, патофизиологическим концепциям, а также обосновывается необходимость правильной диагностики гастропареза. Подробно описаны методы лечения функционального гастропареза – диетотерапия, прокинетики, противорвотные средства и препараты для купирования симптомов. Также представлено обоснование применения прокинетика итоприда и гастропротектора ребамипида.

Ключевые слова: тошнота, рвота, диабетический гастропарез, идиопатический гастропарез, гастрит, прокинетики, итоприд, ребамипид

Для цитирования: Плотникова ЕЮ, Сухих АС. Гастропарез нужно выявлять и лечить. *Медицинский совет*. 2025;19(8):39–51. https://doi.org/10.21518/ms2025-184.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gastroparesis needs to be detected and treated

Ekaterina Yu. Plotnikova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru
Andrey S. Sukhikh, https://orcid.org/0000-0001-9300-5334, suhih_as@list.ru
Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract
Gastroparesis is a symptomatic chronic stomach disease characterized by objective sings of delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. Gastroparesis is rarely documented in routine clinical practice. This disease is usually suspected, examined and diagnosed in patients with a syndrome of intense and prolonged nausea, vomiting, early satiety, epigastric pain, which occur as a result of muscular, nervous or rhythmic abnormalities of gastric functioning. Although delayed gastric emptying is a determining feature of gastroparesis, other aspects of gastric neuromuscular dysfunction, such as maladaptation and visceral hypersensitivity, may also contribute to the symptoms of gastroparesis. The symptoms of gastroparesis often overlap with those of other functional gastrointestinal disorders, including chronic unexplained nausea and vomiting syndrome, cyclic vomiting syndrome, various impaired "gut-brain" interactions, and, first of all, functional dyspepsia. This article presents a review of different examinations in gastroparesis from a gastric motility perspective. In clinical gastroenterological practice, gastroparesis is considered one of the most complex conditions due to the disagreements regarding the definition, range of symptoms, diagnosis and optimal therapeutic strategy, particularly due to the lack of treatment methods with proven efficacy. The article reviews current data on epidemiology, etiologic factors, pathophysiological concepts, and substantiates the need for proper diagnosis of gastroparesis. The methods for treating functional gastroparesis such as diet therapy, prokinetics, antiemetics and symptom relief drugs are described in detail. In addition, the rationale for the use of itopride prokinetic and rebamipide gastroprotector is presented.

Keywords: nausea, vomiting, diabetic gastroparesis, idiopathic gastroparesis, gastritis, prokinetics, itopride, rebamipide

For citation: Plotnikova EYu, Sukhikh AS. Gastroparesis needs to be detected and treated. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):39–51. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-184.

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

© Плотникова ЕЮ, Сухих АС, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Гастропарез (буквально «паралич желудка») – это состояние, характеризующееся сочетанием симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и задержкой опорожнения желудка (ОЖ) при отсутствии механической непроходимости верхних отделов ЖКТ [1]. Основываясь на большом количестве наблюдений, Европейское соглашение по гастропарезу (ГП) определило данное заболевание как состояние, характеризующееся задержкой опорожнения желудка при отсутствии механической непроходимости, с симптомами в виде тошноты и рвоты, а также постпрандиальным дистресс-синдромом (ППДС) [1]. Это достаточно тяжелое заболевание, связанное с повышенной смертностью. Симптомы ГП часто совпадают с симптомами других функциональных заболеваний ЖКТ, включая синдром хронической необъяснимой тошноты и рвоты [2], синдром циклической рвоты, различные нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом [3] и прежде всего функциональную диспепсию. Существует такое понятие, как гастропарезоподобный синдром. «Синдром, подобный гастропарезу» был введен для классификации пациентов, у которых наблюдаются все симптомы гастропареза, но нет объективных признаков замедления опорожнения желудка. В конечном итоге у некоторых из этих пациентов может развиться ГП, учитывая прогрессирование заболевания в зависимости от количества обнаруженных клеток Кахаля. В этой статье мы в первую очередь сосредоточимся на последних данных об эпидемиологии, клинических проявлениях, патологии, диагностике и лечении гастропареза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Посредством интернета 54 127 респондентов из 26 стран (Аргентины, Австралии, Бельгии, Бразилии, Канады, Китая, Колумбии, Египта, Франции, Германии, Голландии, Израиля, Италии, Японии, Мексики, Польши, Румынии, России, Сингапура, ЮАР, Южной Кореи, Испании, Швеции, Турции, Великобритании и США) получили диагностический опросник IV Римского консенсуса, в котором ответили на вопросы, связанные с нарушениями взаимодействия между кишечником и мозгом. Исследователи выбрали участников с симптомами, похожими на гастропарез (гастропарезоподобный синдром ГППС) – тошнота и/или рвота ≥1 раза в нед., сопровождающиеся одновременным ППДС. Далее они исключили пациентов с органическими заболеваниями ЖКТ или с симптомами самоиндуцированной рвоты, циклической рвоты или синдромом каннабиноидного гиперемезиса. В итоге исследователи определили распространенность гастропареза у 0,9% отвечавших на вопросы [4]. В США стандартизированная (с учетом возраста, пола и географического региона) распространенность ГП составила 267,7 на 100 000 взрослых, в то время как распространенность «определенного» ГП (у пациентов, которым диагноз был поставлен в течение 3 мес. после сцинтиграфии желудка с сохраняющимися симптомами более 3 мес.) была намного ниже – 21,5 на 100 000 человек [5]. В Великобритании стандартизированная распространенность ГП составила 13,8 на 100 000 человек, а стандартизированная частота ГП выросла с 1,5 на 100 000 человеко-лет в 2004 г. до 1,9 на 100 000 человеко-лет в 2016 г. [6].

ЭТИОЛОГИЯ ГАСТРОПАРЕЗА

Наиболее распространенные этиологические факторы ГП – сахарный диабет (37,5–57,4%), идиопатическая (11,3–39,4%), медикаментозная (11,8–19,6%), послеоперационная формы (1,1–15,0%), ожирение, критическое состояние пациента. Две наиболее распространенные формы гастропареза – диабетическая и идиопатическая – в совокупности составляют 90% или более случаев, наблюдаемых в специализированных центрах. Риски развития ГП при диабете I и II типа считаются относительно схожими, хотя диабетический гастропарез (ДГП), вызванный диабетом II типа, встречается чаще, чем при диабете I типа, из-за большего числа пациентов с диабетом II типа [7]. К лекарственным препаратам, которые могут вызывать гастропарез, относятся опиоиды, блокаторы кальциевых каналов, антихолинергические средства и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [8], нейролептики, ингибиторы протонной помпы, прогестерон и некоторые другие [9]. Послеоперационный гастропарез связан с фундопликацией (из-за повреждения блуждающего нерва), шунтированием желудка по Ру, частичной резекцией желудка (из-за внешней денервации остатка желудка или аномальной моторики в анастомозированной петле тощей кишки). Частичная резекция желудка и бариатрические операции, такие как рукавная резекция желудка, также могут вызвать гастропарез. К редким причинам относятся гипотиреоз, брыжеечная ишемия, амилоидоз, заболевания соединительной ткани, такие как склеродермия, нарушения накопления коллагена и нейродегенеративные заболевания, например, паркинсонизм, паранеопластические процессы, миопатии и мышечные дистрофии [6].

Гастропарез у пациентов в критическом состоянии связан со значительным риском нарушения энтерального питания, колонизацией ЖКТ патогенными бактериальными штаммами, повышенной проницаемостью кишечной стенки, транслокацией кишечной микробиоты, что приводит к прогрессирующему недоеданию и потенциальному развитию генерализованной бактериальной инфекции. По крайней мере, 60% пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, страдают желудочно-кишечной дисфункцией, а 30% пациентов в критическом состоянии необходимо перевести с энтерального на парентеральное питание из-за моторных нарушений желудка [10, 11].

При гастропарезе соотношение женщин и мужчин составляет почти 2 : 1, а пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет, согласно последнему исследованию страховых случаев в США. Кроме того, в когортных исследованиях отмечаются этнические и расовые различия

в распространенности гастропареза [12]. В связи с ожидаемым ростом распространенности диабета во всем мире (с 510 млн человек в 2021 г. до 640 млн в 2045 г.), специалистам важно учиться диагностировать гастропарез среди других осложнений сахарного диабета [13].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГАСТРОПАРЕЗА

В норме клетки Кахаля (КК) и оксид азота, взаимодействуя между собой, вырабатывают тормозящие и возбуждающие сигналы, регулируя гладкую мускулатуру и сократительную способность ЖКТ (*рис. 1*) [14]. Основные нейротрансмиттеры, вызывающие сокращение гладкой мускулатуры желудка, – ацетилхолин и субстанция Р.

На нарушение передачи сигналов влияют окислительный стресс и повышенные конечные продукты гликирования, а также нейроиммунные механизмы [15]. Сахарный диабет (СД) является одной из основных причин диабетического гастропареза [16]. Распространенность ДГП, по данным разных исследователей, составляет от 25 до 65% и часто диагностируется у пациентов при уровне гликемии 11 ммоль/л и выше [17]. Гипергликемия вызывает аномальную выработку конечных продуктов гликирования, которые являются основной причиной диабетической нейропатии [18]. Вегетативная нейропатия считается основным механизмом, лежащим в основе развития диабетической нейропатии [19]. Патофизиология ДГП включает гипергликемию или вызванное крайней гипогликемией нарушение функции ЖКТ, дисфункцию блуждающего нерва на фоне потери интерстициальных КК и энтерических глиальных клеток. КК являются не только хронотропными, но и ионотропными, они взаимодействуют с кишечными нервами, которые вырабатывают тормозящие и возбуждающие сигналы, помогающие регулировать гладкую мускулатуру и сократительную способность. КК изучаются при множестве нарушений моторики ЖКТ, таких как болезнь Гиршпрунга, ахалазия и стеноз привратника. Становится все более очевидным, насколько важны КК для регуляции моторики желудка и кишечника [20]. Гибель интерстициальных КК происходит из-за нарушения иммунной регуляции с участием противовоспалительных (CD206-положительных) макрофагов, которые в норме играют гомеостатическую и защитную роль, и является основным объяснением формирования гастропареза [21]. Уменьшение в нейронах синтазы оксида азота (nNOS), наряду с уменьшением интерстициальных КК, является вторым наиболее вероятным механизмом, приводящим к гастропарезу [22]. Усиление сократительной способности гладкомышечных волокон ЖКТ опосредуется стимуляцией nNOS, которая вырабатывает оксид азота. Фармакологическое ингибирование nNOS снижало сократительную способность двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка в эксперименте на животных [23].

Помимо потери КК, сообщается о потенциальной механической связи между дефицитом 5-HT в слизистой оболочке антрального отдела желудка и отсроченным ДГП [24], что может служить основанием для использования агонистов 5-HT4 для лечения гастропареза.

Таким образом, вегетативная дисфункция связана с дисфункцией блуждающего нерва в ЖКТ и с периферической нейропатией, выраженность которых приводит к более высокой частоте развития ДГП. Диабетический гастропарез часто остается нераспознанным и плохо поддается лечению, а его диагностика остается сложной задачей [25].

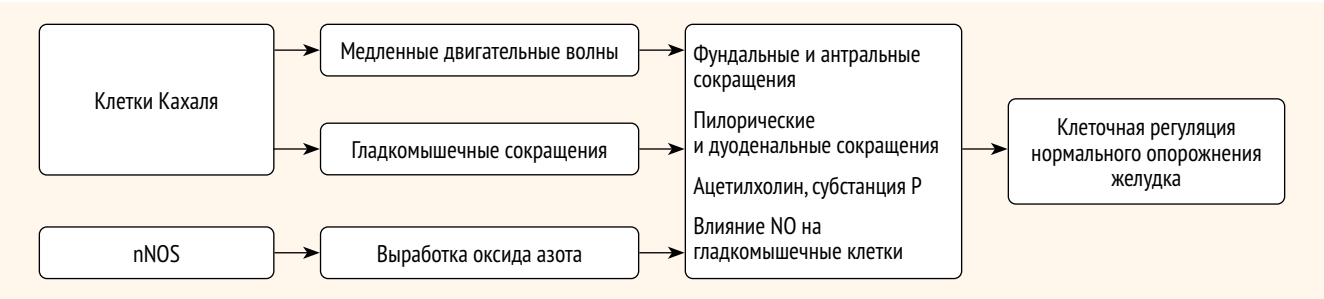
Еще одним вероятным фактором, способствующим медленному опорожнению желудка, является ожирение. Повышенное давление в желудке и такие гормоны, как инсулин, грелин и лептин, влияют на моторику желудка и вызывают нарушение его опорожнения [26].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГАСТРОПАРЕЗА

На тошноту жалуются 96% пациентов с гастропарезом (преобладающий симптом у 29%), а 65% испытывают рвоту [27]. В исследовании H.P. Parkman et al. рвота чаще становилась поводом для диагностики диабетического гастропареза [28]. Напротив, боли в животе, чувство раннего насыщения и чувство сытости после приема пищи чаще встречались при идиопатическом гастропарезе [29]. В ряде исследований не обнаруживается достоверной связи между тяжестью симптомов и временем задержки ОЖ [30]. По сравнению с идиопатическим гастропарезом (ИГП), у пациентов с ГП, связанным с диабетом 1-го типа, задержка ОЖ более выражена. Коморбидность с психическими расстройствами, такими как депрессия и тревожность, прямо коррелирует с тяжестью симптомов,

Рисунок 1. Нормальное опорожнение желудка вследствие взаимодействия интерстициальных клеток Кахаля и нейронной синтазы оксида азота (nNOS) [14]

Figure 1. Normal rate of gastric emptying due to interactions between interstitial cells of Cajal and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) [14]



но не зависит от этиологии гастропареза или степени задержки опорожнения желудка [31]. Анализ группы пациентов с ИГП также показал, что около 30% пациентов страдали ожирением и только 10% имели недостаточный вес. Кроме того, в течение 48 нед. наблюдения у 53% пациентов вес оставался стабильным, у 30% вес увеличился, а у 17% – снизился [32]. Это противоречит общепринятому описанию, согласно которому пациенты с ГП часто сообщают о потере веса.

В зависимости от тяжести симптомов S. Waseem et al. [33] выделили 3 различные клинические формы:

1) легкая форма ГП: симптомы легко поддаются лечению, потеря веса отсутствует;

2) умеренная форма ГП: более частые, но не ежедневные симптомы, которые поддаются лечению противорвотными средствами, прокинетиками, изменением рациона питания и контролем уровня гликемии;

3) тяжелая форма ГП: симптомы проявляются каждый день, несмотря на лечение, в дополнение к недоеданию и потере веса пациент нуждается в частых медицинских осмотрах и госпитализации.

При опросе и в динамике на фоне терапии у пациентов можно использовать количественную шкалу оценки тяжести ГП по индексу основных симптомов ГП (*таблица*) [34], по которой пациент отмечает выраженность симптомов по 5-балльной шкале от 0 до 5.

Для постановки диагноза «гастропарез» необходимо выявить пациентов с характерными симптомами, а затем исключить механическую непроходимость желудка. Хотя взаимосвязь между симптомами и задержкой ОЖ является спорной, большинство крупномасштабных исследований показали, что пациенты с задержкой ОЖ при приеме твердой пищи чаще жалуются на чувство переполненности после еды, тошноту и рвоту [4].

В исследовании H.P. Parkman et al. боль в животе выявлялась у 90% из 346 пациентов с идиопатическим или диабетическим ГП. У 34% пациентов с ГП боль в животе была сильной и/или очень сильной и описывалась как спастическая или тошнотворная. Сильная / очень сильная боль в верхней части живота была связана с приемом опиоидных препаратов или наличием мигрени [28].

Более выраженные симптомы ГП связаны с ухудшением качества жизни [35]. По сравнению с пациентами с ИГП, у пациентов с ДГП сильнее выражены тошнота, рвота и отрыжка, и они в целом испытывают больший дискомфорт [36]. В другом клиническом наблюдении пациенты с ИГП сообщали о 3,5 эпизодов рвоты в день, в то время как у пациентов с ДГП наблюдались 7,3 эпизода рвоты в день [37]. Еще в одном наблюдении 41% пациентов сообщали о сильном вздутии живота, которое сопровождалось тошнотой, чувством переполненности, распиранием, болью и нарушением работы кишечника [38]. В небольшом исследовании (n = 55) K. Bielefeldt et al. выявили, что уровень тревожности и депрессии по опроснику Short Form-12 были связаны с тяжестью основных симптомов ГП, о которых сообщали пациенты [39]. На качество жизни при ГП также влияла коморбидность с депрессивными и/или тревожными расстройствами. Наиболее распространенной социальной потребностью, связанной со здоровьем, которую выражали пациенты с ГП, было психическое здоровье, за которым следовали финансовые трудности и продовольственная безопасность [40]. У пациентов с ГП выявляются более высокие уровни депрессии и тревожности, чем в среднем среди населения. В одном исследовании 47% пациентов соответствовали критериям генерализованного тревожного расстройства, а 38% – критериям большого депрессивного расстройства, в то время как в общей популяции эти показатели составили 2,7 и 3,8% соответственно [41].

ДИАГНОСТИКА ГАСТРОПАРЕЗА

Лабораторные тесты. Первичное обследование включает базовые лабораторные исследования: например, общий анализ крови, анализ на электролиты, глюкозу, тиреотропный гормон, креатинин и мочевину. При диабете обязательно определение уровня гликированного гемоглобина. Оценка серологических маркеров

Таблица. Опросник «Индекс симптомов гастропареза» Американского общества нейрогастроэнтерологии и моторики ANMS GCSI-DD [34]

Table. American Neurogastroenterology and Motility Society Gastroparesis Cardinal Symptom Index - Daily Diary (ANMS GCSI-DD) [34]

Симптомы	Нет	Очень слабый	Слабый	Умеренный	Сильный	Очень сильный
Тошнота	0	1	2	3	4	5
Рвотные позывы	0	1	2	3	4	5
Рвота	0	1	2	3	4	5
Чувство переполнения желудка	0	1	2	3	4	5
Невозможно доесть порцию	0	1	2	3	4	5
Ощущение чрезмерной сытости после еды	0	1	2	3	4	5
Потеря аппетита	0	1	2	3	4	5
Вздутие живота	0	1	2	3	4	5
Заметное увеличение объема живота	0	1	2	3	4	5

питания актуальна для пациентов с недостаточным весом и недоеданием. Определение специфических антител необходимо при подозрении на аутоиммунные заболевания [42].

Инструментальная диагностика. При подозрении на ГП важно исключить обструкцию выходного отдела желудка с помощью эндоскопии верхних отделов ЖКТ, проведенной в течение последних 1–2 лет.

Эзофагогастродуоденоскопия позволяет исключить органические заболевания и выявить наличие пищи в желудке, что указывает на неэффективную моторику антрального отдела. Однако обнаружение остатков пищи в желудке не следует рассматривать как автоматический диагноз ГП, а лишь как признак замедленного опорожнения желудка, поскольку у некоторых из этих пациентов при проведении сцинтиграфии (см. ниже) ОЖ может быть нормальным [42].

Рентгенологические признаки, которые могут указывать на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы: ослабленная или отсутствующая перистальтика, расширение желудка, задержка содержимого и замедленное опорожнение желудка от бария. Однако это не может заменить сцинтиграфию (см. ниже) при оценке ОЖ, поскольку барий является инертным веществом и не обладает теми же физико-химическими свойствами, что и пища [42].

Существует 3 основных метода диагностики ГП: сцинтиграфия, беспроводная капсула для оценки моторики и анализ в выдыхаемом воздухе изотопа C^{13} [43].

Сцинтиграфия желудка проводится с использованием меченой 99mTc коллоидной серы яичного белка (~300 ккал, 30% жира) для оценки ОЖ от твердых веществ. После стандартизированного завтрака с изотопом выполняется визуализация через 0, 1, 2 и 4 ч. Замедленное ОЖ определяется как >90% через 1 ч, >60% через 2 ч, >10% через 4 ч. Тест наиболее специфичен через 4 ч, что говорит о необходимости проведения исследований в течение этого времени, а не только через 2 ч [44]. Однако общая задержка ОЖ слабо коррелирует с симптомами ГП и их тяжестью [45].

Альтернативным вариантом является *дыхательный изотопный тест* на регистрацию стабильного изотопа C^{13}. Учитывая отсутствие радиоактивной нагрузки, этот тест особенно привлекательный вариант для беременных и кормящих женщин, а также для детей. Меченый углеродом изотоп попадает в организм и быстро всасывается в тонкой кишке, переносится в печень сывороточным альбумином и окисляется до углекислого газа, который выводится из организма в процессе дыхания. Измерения проводятся до приема препарата, а затем каждые 15 мин в течение 4 ч; ГП подтверждается, если для метаболизма и выведения половины радиоактивного материала требуется более 120 мин [46].

Беспроводная капсула SmartPill для оценки моторики (БКОМ) может использоваться для оценки полного прохождения пищи по ЖКТ. В исследовании A.A. Lee et al. приняли участие 148 пациентов (87 здоровых пациентов, 61 пациент с ГП), которые принимали SmartPill, и им проводили сцинтиграфию. Общее соответствие результатов двух методов составило 75%. У пациентов без диабета БКОМ выявила более высокую долю пациентов с задержкой ОЖ, чем сцинтиграфия. У пациентов с диабетом задержка ОЖ, выявленная сцинтиграфией, была выше, чем у пациентов без диабета [47].

Для измерения сложных механизмов адаптации желудка, его опорожнения и висцеральной чувствительности можно использовать *тестирование с насыщением водной нагрузкой* для определения максимально переносимого объема и времени возникновения симптомов [48]. Это стандартизированный тест, вызывающий растяжение желудка и стимулирующий его моторику без сложной гормональной реакции. В день тестирования пациенты после ночного голодания выпивают максимальный объем воды из чашки объемом 150 мл в течение 5 мин, пока не почувствуют себя полностью сытыми. Объем выпитой воды отражает вместимость желудка и его способность вмещать этот объем. Оцениваются интенсивность чувства насыщения, голода, дискомфорт в животе, вздутие живота и тошнота по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до и через 10, 20 и 30 мин после приема воды. Результаты испытуемых пациентов сравнивают с результатами, полученными в контрольной группе [49].

Трансабдоминальная ультрасонография (УЗИ) продемонстрировала свою полезность и достоверность при исследовании желудочной секреции, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденального пассажа [50].

Электрогастрография высокого разрешения (HR-EGG) является перспективным неинвазивным методом оценки моторики желудка у пациентов с ГП. Она обеспечивает более точное выявление миоэлектрической активности желудка [51]. Пространственное картирование с помощью HR-EGG может помочь в выявлении гипотонии желудка, лежащей в основе гастропареза [52]. Это многообещающая концепция для персонализированного лечения пациентов с ГП.

Динамическая магнитно-резонансная томография позволяет измерить реакцию желудочно-кишечного тракта на прием пищи, хотя она по-прежнему используется в основном в исследовательских целях. Также для оценки адаптации желудка был разработан и валидирован *метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии* [53]. Учитывая последние достижения в области лечения пилороспазма, функцию привратника можно оценить с помощью *многосенсорной антродуоденальной манометрии* высокого разрешения или эндоFLIP [54]. Однако многие из этих тестов доступны только в специализированных центрах.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОПАРЕЗА

В настоящее время не существует подтвержденного алгоритма лечения ГП, оно преимущественно основано на поэтапном подходе к каждому пациенту индивидуально.

Диетические рекомендации при ГП. Диетические меры (включая изменение состава рациона, размера

порций, частоты приема пищи и т. д.) и стабильный контроль уровня сахара в крови (при ДГП) являются основными методами лечения ГП [55]. Рекомендуемые изменения в рационе питания в рамках лечения ГП включают более частое питание с низким содержанием жиров и неперевариваемой клетчатки, т. к. они могут уменьшать ГП. Следует отметить, что многие пациенты с ГП добровольно ограничивают потребление пищи, чтобы минимизировать симптомы, что потенциально может привести к недоеданию, дефициту витаминов и питательных веществ (например, D, E, K, фолиевой кислоты, кальция, железа). Несмотря на то что процент пациентов с ГП, страдающих ожирением, увеличивается, более 60% пациентов сообщают о дефиците калорий в рационе (менее 60% от расчетной суточной потребности в энергии) и дефиците витаминов и минералов [56]. Таким образом, для этих пациентов важно вести учет потребляемой энергии и давать рекомендации по питанию, а в ряде случаев необходимо дополнительно назначать витаминно-минеральные комплексы. При тяжелом течении ГП может потребоваться энтеральное или парентеральное питание [16].

Медикаментозное воздействие. Основное лечение ГП направлено на улучшение ОЖ для облегчения симптомов. При клинических симптомах ГП рекомендуются прокинетики, к которым относятся антагонисты дофаминовых (D2) рецепторов, агонисты серотониновых (5-HT4) рецепторов, ингибиторы холинэстеразы, мотилиноподобные препараты и агонисты рецепторов грелина.

Антагонисты рецепторов дофамина-2 (D2) показали значительное улучшение как показателей ОЖ, так и симптомов верхних отделов ЖКТ [57]. Метоклопрамид – единственный препарат, одобренный для лечения ГП в США на срок до 12 нед. Он обладает несколькими механизмами действия: антагонизм дофамина-2 и агонизм 5-HT4, оказывая как прокинетическое, так и противорвотное действие. Однако метоклопрамид хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, что приводит к сомненленции и другим нейролептическим эффектам, например, тремору в области рта и конечностей и другим (оценочный риск <1%) [58]. Более того, при курсовом приеме метоклопрамида происходит «уклонение эффекта», когда после нескольких дней лечения наступает тахифилаксия, так что ОЖ составляет менее 20% к 3-му дню терапии у пациентов с высоким остаточным объемом желудка [59].

Домперидон обладает аналогичным механизмом действия и почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, однако он также оказывает антиэметическое действие. Клиницистам необходимо учитывать потенциальный риск возникновения сердечной аритмии и даже внезапной смерти из-за удлинения интервала Q-T, характерного и для других фармакологических препаратов с неселективной агонистической активностью в отношении рецепторов 5-HT4 [60]. В недавнем метаанализе было показано, что применение домперидона связано с повышенным риском комбинированной конечной точки, включающей внезапную сердечную смерть или желудочковую аритмию, по сравнению с плацебо (скорректированный коэффициент шансов 1,7) [61]. Также домперидон может вызывать гинекомастию и галакторею [62].

Акотиамид был разработан как антидофаминовый и ингибитор холинэстеразы, он оказывает пресинаптическое ингибирующее действие на мускариновые авторецепторы. Было показано, что он усиливает сократительную и адаптационную активность желудка и облегчает симптомы функциональной диспепсии [63]. Обычно он хорошо переносится и одобрен для лечения функциональной диспепсии (ФД) в Японии. При ГП этот препарат не исследовался.

Мотилин – это пептидный гормон, который способствует активации гладкой мускулатуры в кальциевых каналах L-типа. Агонисты мотилина, такие как макролиды – эритромицин, кларитромицин и азитромицин, являются препаратами, способными ускорять ОЖ. Согласно последнему метаанализу, эти препараты, по-видимому, наиболее эффективны в улучшении ОЖ. Однако протоколы их приема длились не более 4 нед. и были связаны со значительным 15% увеличением риска инфаркта миокарда [64]. Антибиотики вызывают суперинфекцию, вызванную устойчивыми микроорганизмами, и лекарственное взаимодействие [65].

В последние годы *агонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина 4* (5-HT4), которые обеспечивают серотонинергические прокинетические эффекты, привлекли значительное внимание в разработке лекарств для лечения ГП. Цизаприд был эффективен в улучшении антродуоденальной гипомоторики благодаря своему влиянию на ОЖ, ощущение желудочного дистресса и тонус желудочных мышц [66]. Однако он был отозван с рынка ряда стран, в том числе и России после того, как появились доказательства серьезных кардиологических побочных эффектов из большого когортного анализа [67]. Прукалоприд, препарат для лечения хронического запора, также был оценен для лечения ГП в небольшом перекрестном РКИ, показав улучшение ОЖ, но не облегчения симптомов ГП [68]. Ревексеприд не продемонстрировал связи с улучшением ОЖ в плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ, он также не показал статистической разницы в улучшении симптомов по сравнению с плацебо [69]. В недавнем РКИ фазы IIb экспериментальный селективный агонист 5-HT4 под названием Велусетраг продемонстрировал умеренные и дозозависимые эффекты на ОЖ и симптомы как у диабетических, так и у идиопатических пациентов с ГП по сравнению с плацебо, без различий между двумя фенотипами. Однако облегчение симптомов не сохранялось в долгосрочной перспективе [70]. На сегодняшний день Фелцисетраг показал наиболее многообещающие результаты в улучшении ОЖ, транзита по тонкой кишке и опорожнения толстой кишки у больных диабетом и идиопатическим ГП по сравнению с плацебо [71].

Недавний обновленный метаанализ оценил эффективность *агониста грелина* Реламорелина. Авторы метаанализа сообщили о значительном общем улучшении

симптомов при ГП, включая раннее насыщение, тошноту, рвоту и боли в животе (стандартная средняя разница: −0,34; 95% ДИ от −0,56 до −0,13) [72]. В фазе IIb РКИ с участием пациентов с диабетом ГП Реламорелин продемонстрировал значительное улучшение ОЖ и симптомов вплоть до 12-недельного наблюдения [73].

Ондансетрон и гранисетрон, которые являются *антагонистами 5-HT3*, показали умеренную эффективность в улучшении тошноты и/или рвоты, связанной с ГП (76% пациентов) в течение до 2 нед., но они не повлияли на желудочную моторику или постпрандиальную аккомодацию [74, 75]. В 2 исследованиях трансдермальный гранисетрон (3,1 мг/сут) был умеренно эффективен в уменьшении симптомов тошноты и/или рвоты у пациентов с ГП, у которых симптомы не поддавались обычному лечению [76, 77].

Препараты разных групп. Левосульпирид является антипсихотическим средством, которое ускоряет ГЭ, проявляя как антидофаминовую, так и 5-HT4-агонистическую активность [78]. Было показано улучшение симптомов у пациентов как с ДГП [79], так и с идиопатическим ГП [80], но это не коррелировало с ускорением ОЖ. Агонист 5-HT1A-рецепторов буспирон, обладающий анксиолитическим действием, усиливает моторику желудка и улучшает постпрандиальные симптомы независимо от своего анксиолитического эффекта [81]. Фенотиазины, такие как прохлорперазин и хлорпромазин, блокируют рецепторы D1 и D2 в головном мозге, что приводит к противорвотному эффекту. В исследованиях не проводилось прямого сравнения агонистов рецепторов 5-HT3 с фенотиазинами [82]. Однако применение психотропных препаратов вызывает массу побочных эффектов и значительно снижает качество жизни.

Использование апрепитанта и традипитанта, *антагонистов рецепторов нейрокинина-1* (NK-1), привело к приемлемому улучшению симптомов тошноты и рвоты в течение 4 нед. [83, 84]. Однако для антагонистов NK-1 не было оценено никакой корреляции с улучшением визуализации ОЖ в динамике.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), такие как амитриптилин, дезипрамин и нортриптилин, которые теперь принято называть нейромодуляторами, широко используются в клинической практике для лечения боли. В малых дозах эти препараты также могут уменьшать симптомы тошноты и рвоты [85].

Итоприда гидрохлорид – прокинетический препарат, который усиливает моторику ЖКТ за счет двойного механизма действия: он является антагонистом дофамина D2-рецепторов холинергических нервов в постсинаптической области, а также предотвращает гидролиз ацетилхолина ферментом ацетилхолинэстеразой и тем самым способствует усилению моторики ЖКТ [86]. В экспериментальном исследовании F. Katagiri et al. даже однократный прием итоприда вызывал значительное повышение уровня соматостатина и мотилина в плазме крови по сравнению с плацебо, а также значительно снижал уровень холецитокинина и адренокортикотропного гормона в плазме крови по сравнению с плацебо. Авторы исследования предположили, что итоприд может ускорять ОЖ, оказывать положительное модулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и функции вегетативной нервной системы [87].

J.R. Basque et al. назначали 12 пациентам с ДГП в течение 2 нед. итоприд под контролем электрогастрографии. Итоприд продемонстрировал явный статистически значимый эффект как в пред-, так и в постпрандиальный период, приводя к значительному увеличению показателей доминирующей частоты, что свидетельствовало о явном улучшении ОЖ у пациентов с ДГП [88].

В рандомизированном двойном слепом исследовании приняли участие 76 пациентов на энтеральном питании в отделениях интенсивной терапии, которые были случайным образом распределены в группу итоприда или метоклопрамида. После недельной терапии в группе, получавшей итоприд, наблюдалось значительное увеличение объема энтерального питания, количества калорий и объема белка по сравнению с группой, получавшей метоклопрамид ($p = 0{,}001$, $p = 0{,}002$, $p = 0{,}01$ соответственно), и не было выявлено различий во вторичных результатах или побочных эффектах между двумя группами [89].

Итоприд SR в дозе 150 мг 1 раз в день показал многообещающие результаты в уменьшении выраженности симптомов верхних отделов ЖКТ, связанных с ДГП. В течение 4 нед. лечения показатели тяжести симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ значительно улучшились ($p < 0{,}001$), при этом наблюдалось значительное улучшение при всех формах течения ДГП (очень легкая степень (37–58,6%), легкая степень (24,6–31,6%), умеренная степень (29,3–7,3%) и тяжелая степень (8,8–2,6%)). Анализ безопасности был сосредоточен на возникновении нежелательных явлений у участников исследования. Из 988 пациентов только у 27 (2,7%) возникли нежелательные явления, в то время как большинство из 952 (97,2%) не сообщили о таких симптомах. У 10 (1%) пациентов возникла диарея, у 8 (0,8%) – боль в животе, у 4 (0,4%) – тошнота, у 3 (0,3%) – запор, а еще у 2 (0,2%) – головная боль. Все зарегистрированные нежелательные явления у пациентов были легкой степени тяжести и проходили самостоятельно, что позволяло продолжать лечение без перерывов. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение, использовавшееся в этом исследовании, в целом хорошо переносилось и имело низкий процент нежелательных явлений [90].

Метаанализ, в котором приняли участие 2620 человек, из них 1372 человека получали итоприд в дозировке 50 мг 3 раза в день, 1248 человек составили контрольную группу, они получали такие препараты, как домперидон, мосаприд или плацебо. У пациентов из группы, принимавшей итоприд, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов нарушения моторики ЖКТ, таких как чувство переполненности после еды, раннее насыщение и общая оценка состояния пациента, по сравнению с контрольной группой ($p = 0{,}02–0{,}006$) [91].

Два рандомизированных контролируемых исследования показали положительные результаты в отношении

моторики ЖКТ и гастродуоденальной зоны у пациентов с ДГП при использовании итоприда (25 и 734 пациента). Наблюдалось значительное улучшение тяжести и частоты всех симптомов заболевания (p < 0,001) [92, 93].

В сравнительном исследовании было обнаружено, что итоприд обеспечивал умеренное или полное облегчение желудочно-кишечных симптомов, обладая более высокой эффективностью по сравнению с метоклопрамидом [94]. Исследования, проведенные среди индийских пациентов, также показали, что итоприд является эффективным средством для лечения нарушений моторики ЖКТ [95, 96]. R.R. Rai et al. изучили клинические характеристики индийских пациентов с диабетом и оценили эффективность итоприда в облегчении симптомов, связанных с ДГП, при сохранении гликемического контроля. После лечения итопридом наблюдалось заметное и статистически значимое улучшение всех симптомов (p < 0,001) [97].

Итоприда гидрохлорид не изменяет уровень сывороточного гастрина. Он не вызывает побочных эффектов, связанных с ЦНС, поскольку его фармакохимические особенности не позволяют ему проникать через гематоэнцефалический барьер, в больших дозах он может незначительно повышать уровень пролактина. Итоприд не влияет на 5-HT4-рецепторы, не удлиняет интервал Q-T, поэтому он безопасен при кардиологической патологии. А частота нежелательных явлений при применении итоприда не выше, чем при применении плацебо [98]. Итоприд имеет минимальные побочные эффекты, такие как диарея (0,7%), боли в животе (0,3%), головная боль (0,3%). Итоприд метаболизируется флавинзависимой монооксигеназой, а не в системе цитохрома CYP450, что предполагает минимальную гепатотоксичность и отсутствие перекрестного метаболизма с лекарственными препаратами, которые метаболизируются изоформами CYP450 [99].

Мы исследовали физико-химическую эквивалентность «оригинального» или референсного препарата Ганатон (производитель Майлан ЕПД Г.К., Япония) и брендированного дженерика Итомед (производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика) с помощью метода инфракрасной спектроскопии с функцией Фурье преобразования (ИК-ФП). Наши результаты ИК-ФП представлены на *рис. 2*.

Валентные антисимметричные колебания метиленовой группы формируют полосы поглощения 2932 и 2918 см$^{-1}$. Полосы поглощения, лежащие в диапазоне 1470–1432 см$^{-1}$, соответствуют деформационным антисимметричным колебаниям метильной группы молекулы итоприда. В свою очередь, полоса 1456 см$^{-1}$ обусловлена колебаниями метоксильного фрагмента. Выраженная полоса 1653 см$^{-1}$ соответствует валентным колебаниям N-H вторичных амидов, в свою очередь, полоса 1632 см$^{-1}$ соответствует третичному амиду алифатического фрагмента молекулы итоприда. Полосы 1369 и 1222 см$^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям C-O-C структур. Полосы в диапазоне 900–860 см$^{-1}$ обусловлены внеплоскостными деформационными колебаниями C-H ароматических структур. Таким образом, спектральные характеристики ИК-ФП исследованных образцов сопоставимы на уровне более 98%, что указывает на их практически полное сходство.

Интервенционная терапия

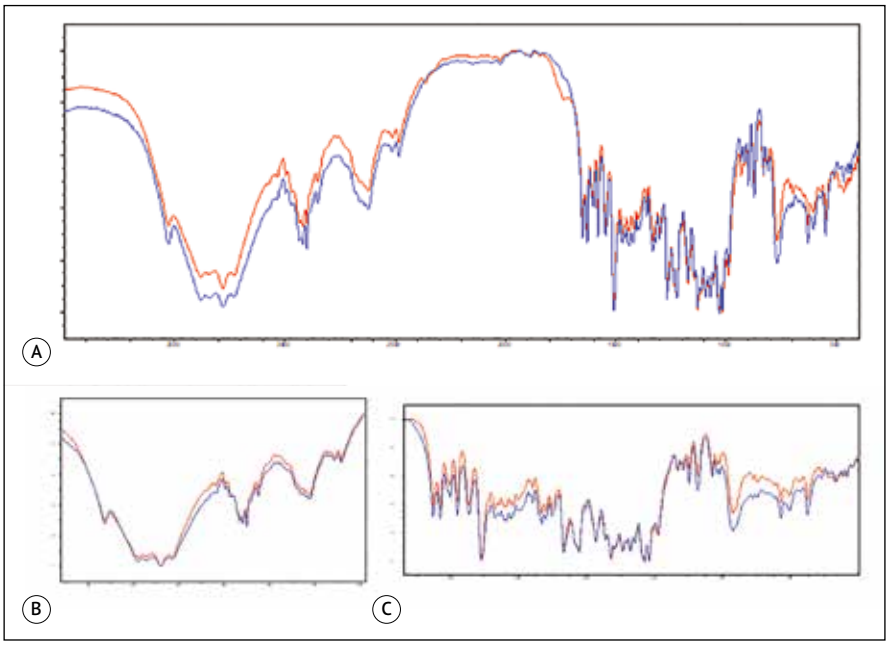
У пациентов с ГП пилорический отдел стал подходящей мишенью для интервенционных методов лечения, направленных на уменьшение пилороспазма.

Электрическая стимуляция желудка – один из вариантов лечения пациентов с ГП, рефрактерной / неизлечимой тошнотой и рвотой, которым не помогла стандартная терапия. Высокочастотная / низкоэнергетическая электрическая стимуляция желудка значительно снизила частоту рвоты и желудочно-кишечных симптомов и улучшила качество жизни пациентов с тяжелым ГП в одном исследовании [100], а в другом не ускоряла ОЖ и не улучшала качество жизни [101].

Эндоскопическая инъекция ботулинического токсина А (ботокса) ранее рассматривалась как многообещающее вмешательство после того, как многочисленные открытые исследования продемонстрировали, что пилорическая инъекция ботулинического токсина приводила к улучшению ОЖ и симптомов у пациентов [102]. Однако

Рисунок 2. Спектры инфракрасной спектроскопии с функцией Фурье преобразования в различных диапазонах образцов препаратов, содержащих итоприд

Figure 2. Fourier transform infrared spectroscopy spectra in different ranges of samples of itopride drugs



Примечание. Красный – Ганатон, синий – Итомед.
A – Спектр ИК-ФТ в диапазоне 4000–400 см$^{-1}$ образцов препаратов, содержащих итоприд; B – Спектр ИК-ФТ в диапазоне 4000–2400 см$^{-1}$ образцов препаратов, содержащих итоприд; C – Спектр ИК-ФТ в диапазоне 1700–400 см$^{-1}$ образцов препаратов, содержащих итоприд.

два последующих рандомизированных контрольных исследования показали, что инъекция ботулинического токсина не превосходит плацебо в улучшении ОЖ или симптомов [103, 104].

Эндоскопическая дилатация привратника с использованием баллона и эндоскопическое транспилорическое стентирование были оценены как потенциальные стратегии лечения рефрактерной ГП, но они не включены в современные рекомендации из-за низкой эффективности. Пероральная эндоскопическая миотомия желудка (G-POEM), процедура, включающая туннелизацию подслизистой оболочки желудка для увеличения объема и улучшения пассажа через привратник, с последующей миотомией пилорической мышцы, вызывает все больший интерес к эндоскопическому варианту лечения рефрактерной ГП [105].

Частичная или субтотальная резекция желудка считается крайней мерой при рефрактерном ГП и часто не приносит клинического эффекта [43, 106].

ПРОГНОЗ ПРИ ГАСТРОПАРЕЗЕ

ОЖ может со временем нормализоваться, но симптомы сохраняются более чем у двух третей пациентов [107]. Вероятность 5-летней выживаемости при ДГП составляет около 80% [108].

ГАСТРИТ И ГАСТРОПАРЕЗ

Учитывая выраженные моторно-эвакуаторные нарушения при ГП, закономерно предположить наличие воспалительных и дегенеративных изменений слизистой оболочки желудка. При поиске исследований по коморбидности ГП и гастрита мы обнаружили несколько работ, в которых при ГП определялся *Helicobacter pylori*. J. Huang из Китая установил, что уровень инфицирования *H. pylori* в группе с ДГП был высокий и составил 74,6%, это было значительно выше, чем при простом диабете (51,1%, $p < 0,01$), идиопатическом ГП (57,7%, $p < 0,05$) и в контрольной группе (48,0%, $p < 0,01$). По мере ухудшения течения ДГП частота инфицирования *H. pylori* увеличивалась прямо пропорционально ($p < 0,05$) [109]. Напротив, коллеги из США проанализировали истории болезней 3040 пациентов с ГП (средний возраст 58 лет, 67,3% женщин), 575 895 человек без признаков ГП составили контрольную группу (средний возраст 57 лет, 62,0% женщин). Исследователи выявили *H. Pylori* (+) гастрит у 10,8% пациентов контрольной группы, но только у 5,9% пациентов с ГП (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,45–0,61). При этом реактивная гастропатия несколько чаще встречалась у пациентов с ГП (18,9%), чем в контрольной группе (17,0%), а кишечная метаплазия реже встречалась у пациентов с ГП (2,8 против 3,9%; ОШ 0,82; 95% ДИ 0,58–0,89) [110]. Таким образом, данные исследования предполагают поиск и лечение воспалительных изменений в желудке по типу *H. Pylori* (+) гастрита и/или застойной реактивной гастропатии. В схемы лечения, особенно при сахарном диабете, как антихеликобактериальную, так и противовоспалительную у пациентов с ГП целесообразно включать препарат Ребамипид (Ребагит, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 100 мг, производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика). Этот препарат входит в отечественные клинические рекомендации по лечению различных форм гастрита [111].

Ребамипид был разработан для лечения язвенной болезни и гастрита. Препарат обладает различными цитопротекторными свойствами [112]. Он стимулирует синтез эндогенного простагландина и гликопротеина в желудке, а также секрецию бикарбонатов, и увеличивает приток крови к слизистой оболочке, подавляет образование активных форм кислорода, активацию нейтрофилов и выработку воспалительных цитокинов и хемокинов. Благодаря этим свойствам ребамипид способствует заживлению язв различной этиологии и предотвращает их рецидив, эффективен при гастритах различной этиологии. По этим причинам ребамипид считается действенным терапевтическим средством, но в настоящее время мало данных о его влиянии на симптомы со стороны ЖКТ у пациентов с СД. В исследовании S. Park et al. оценили динамику симптомов со стороны ЖКТ после лечения ребамипидом у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В исследование было включено 107 пациентов, которые принимали ребамипид (100 мг 3 раза в день) в течение 12 нед. и заполняли опросник желудочно-кишечных симптомов при диабете (DBSQ) до и после лечения ребамипидом. Опросник DBSQ состоял из 10 вопросов, оценивающих тяжесть симптомов со стороны ЖКТ по шкале от 1 до 6. Изменения в баллах опросника DBSQ до и после лечения ребамипидом были проанализированы для оценки улучшения симптомов со стороны ЖКТ, в том числе и при ГП. Общий балл по шкале DBSQ значительно снизился с 24,9 ± 8,0 до 20,4 ± 7,3 до и после лечения ребамипидом ($p < 0,001$) [113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка гастропареза различной этиологии требует оценки ряда параметров, таких как дифференциация быстрого и замедленного ОЖ (особенно при диабете и после операции), а также выбор препаратов для лечения, таких как прокинетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты нейрокина-1 и G-POEM. Распознавание гастропареза и контроль желудочного опорожнения позволят значительно улучшить терапевтический подход, особенно у пациентов с тяжелыми симптомами и сопутствующим недоеданием. В соответствии с отдельными исследованиями и метаанализами, прокинетические препараты облегчают симптомы на групповом уровне и поэтому остаются важным подходом в терапии пациентов с гастропарезом. Препаратом выбора может служить Итомед® (итоприда гидрохлорид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 50 мг, производитель ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика) в сочетании с Ребагитом®.

Поступила / Received 25.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.04.2025

Список литературы / References

1. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol.* 2021;9(3):287–306. https://doi.org/10.1002/ueg2.12060.
2. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, Hasler WL, Abell TL, Unalp-Arida A et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(7):567–576.e1-4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.003.
3. Sarosiek I, Selover KH, Katz LA, Semler JR, Wilding GE, Lackner JM et al. The assessment of regional gut transit times in healthy controls and patients with gastroparesis using wireless motility technology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):313–322. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04162.x.
4. Huang IH, Schol J, Khatun R, Carbone F, Van den Houte K, Colomier E et al. Worldwide prevalence and burden of gastroparesis-like symptoms as defined by the United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(8):888–897. https://doi.org/10.1002/ueg2.12289.
5. Ye Y, Yin Y, Huh SY, Almansa C, Bennett D, Camilleri M. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Gastroparesis: Real-World Evidence From a Large US National Claims Database. *Gastroenterology.* 2022;162(1):109–121.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.064.
6. Ye Y, Jiang B, Manne S, Moses PL, Almansa C, Bennett D et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut.* 2021;70(4):644–653. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321277.
7. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(12):359–361. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a2.
8. Ishihara Y, Nishiguchi S, Branch J, Tanaka E. Suspected Gastroparesis With Concurrent Gastroesophageal Reflux Disease Induced by Low-Dose Liraglutide. *Cureus.* 2022;14(7):e26916. https://doi.org/10.7759/cureus.26916.
9. 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.
10. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(3):318–324. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x.
11. Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, Irizarry M, Dukes G, Williamson R, Deane AM, Heyland DK. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(4):441–448. https://doi.org/10.1177/0148607114526450.
12. Parkman HP, Yamada G, Van Natta ML, Yates K, Hasler WL, Sarosiek I et al. Ethnic, Racial, and Sex Differences in Etiology, Symptoms, Treatment, and Symptom Outcomes of Patients With Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1489–1499.e8. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.050.
13. Magliano DJ, Boyko EJ. *IDF Diabetes Atlas.* 10th *ed.* Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/.
14. Liu N, Abell T. Gastroparesis Updates on Pathogenesis and Management. *Gut Liver.* 2017;11(5):579–589. https://doi.org/10.5009/gnl16336.
15. Lee J, Park HL, Park SY, Lim CH, Kim MH, Lee JM et al. Gastroparesis might not be uncommon in patients with diabetes mellitus in a real-world clinical setting: a cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):30. https://doi.org/10.1186/s12876-023-03106-6.
16. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, Vaughn VM, Petrey J, Greer K et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1197–1220. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001874.
17. Yekutiel N, Chodick G, Knop J, Cavlar T, Tsukinovsky S, Toren G, Kariv R. The epidemiology and burden of gastroparesis: Real-world data from a large healthcare provider in Israel. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(4):e14522. https://doi.org/10.1111/nmo.14522.
18. Lee J, Yun J-S, Ko S-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2022;14(15):3086. https://doi.org/10.3390/nu14153086.
19. Yarandi SS, Srinivasan S. Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(5):611–624. https://doi.org/10.1111/nmo.12330.
20. Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20 S1:54–63. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01109.x.
21. Chikkamenahalli LL, Pasricha PJ, Farrugia G, Grover M. Gastric Biopsies in Gastroparesis: Insights into Gastric Neuromuscular Disorders to Aid Treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(3):557–570. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.04.009.
22. Oh JH, Pasricha PJ. Recent advances in the pathophysiology and treatment of gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):18–24. https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.18.
23. Orihata M, Sarna SK. Inhibition of nitric oxide synthase delays gastric emptying of solid meals. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;271(2):660–670. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525940/.
24. Wei L, Singh R, Ha SE, Martin AM, Jones LA, Jin B et al. Serotonin Deficiency Is Associated With Delayed Gastric Emptying. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2451–2466.e19. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.060.
25. Oshima T, Siah KTH, Kim YS, Patcharatrakul T, Chen CL, Mahadeva S et al. Knowledge, Attitude, and Practice Survey of Gastroparesis in Asia by Asian Neurogastroenterology and Motility Association. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(1):46–54. https://doi.org/10.5056/jnm20117.
26. Gonzalez-Izundegui D, Campos A, Calderon G, Ricardo-Silgado ML, Cifuentes L, Decker PA et al. Association of gastric emptying with postprandial appetite and satiety sensations in obesity. *Obesity.* 2021;29(9):1497–1507. https://doi.org/10.1002/oby.23204.
27. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Calles J et al. Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(12):1902–1914. https://doi.org/10.1111/nmo.12893.
28. Parkman HP, Wilson LA, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, Koch KL et al. Abdominal Pain in Patients with Gastroparesis: Associations with Gastroparesis Symptoms, Etiology of Gastroparesis, Gastric Emptying, Somatization, and Quality of Life. *Dig Dis Sci.* 2019;64(8):2242–2255. https://doi.org/10.1007/s10620-019-05522-9.
29. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1056–1064. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.013.
30. Carbone F, De Buysscher R, Van den Houte K, Schol J, Goelen N, Tack J. Relationship Between Gastric Emptying Rate and Simultaneously Assessed Symptoms in Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):e429–e437. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.023.
31. Hasler WL, Parkman HP, Wilson LA, Pasricha PJ, Koch KL, Abell TL et al. Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2357–2367. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.253.
32. Parkman HP, Van Natta M, Yamada G, Grover M, McCallum RW, Sarosiek I et al. Body weight in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(2):e13974. https://doi.org/10.1111/nmo.13974.
33. Waseem S, Moshiree B, Draganov PV. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):25–37. https://doi.org/10.3748/wjg.15.25.
34. Revicki DA, Speck RM, Lavoie S, Puelles J, Kuo B, Camilleri M et al. The American neurogastroenterology and motility society gastroparesis cardinal symptom index-daily diary (ANMS GCSI-DD): Psychometric evaluation in patients with idiopathic or diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(4):e13553. https://doi.org/10.1111/nmo.13553.
35. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Koch KL, Abell TL, Nguyen L et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):427–438, e300-1. https://doi.org/10.1111/nmo.12091.
36. Jaffe JK, Paladugu S, Gaughan JP, Parkman HP. Characteristics of nausea and its effects on quality of life in diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(4):317–321. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181eeb5e9.
37. Cherian D, Parkman HP. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(3):217–222, e103. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01828.x.
38. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Nguyen L, Abell TL, Koch KL et al. Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1492–1502. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.81.
39. Bielefeldt K, Raza N, Zickmund SL. Different faces of gastroparesis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(48):6052–6060. https://doi.org/10.3748/wjg.15.6052.
40. Lee SO, Barrett AC, Silver PJ, Parkman HP. Health-Related Social Needs in Patients With Gastroparesis: Relationships to Symptom Severity and Quality of Life. *Gastro Hep Adv.* 2023;3(1):48–54. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.09.001.
41. Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing

of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(2):196–205. https://doi.org/10.1111/nmo.12709.
42. Szarka LA, Camilleri M. Evaluation of Patients with Suspected Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(1):39–54. https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.08.004.
43. Camilleri M, Dilmaghani S, Vosoughi K, Zheng T. A North American perspective on the ESNM consensus statement on gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(8):e14174. https://doi.org/10.1111/nmo.14174.
44. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1456–1462. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02076.x.
45. Mandarino FV, Testoni SGG, Barchi A, Azzolini F, Sinagra E, Pepe G et al. Imaging in Gastroparesis: Exploring Innovative Diagnostic Approaches, Symptoms, and Treatment. *Life*. 2023;13(8):1743. https://doi.org/10.3390/life13081743.
46. Bruno G, Lopetuso LR, Ianiro G, Laterza L, Gerardi V, Petito V et al. 13C-octanoic acid breath test to study gastric emptying time. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(S2):59–64. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443070/.
47. Lee AA, Rao S, Nguyen LA, Moshiree B, Sarosiek I, Schulman MI et al. Validation of Diagnostic and Performance Characteristics of the Wireless Motility Capsule in Patients With Suspected Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1770–1779.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.063.
48. Jones MP, Hoffman S, Shah D, Patel K, Ebert CC. The water load test: observations from healthy controls and patients with functional dyspepsia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(6):G896–904. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00361.2002.
49. Koch KL, Hasler WL, Van Natta M, Calles-Escandon J, Grover M, Pasricha PJ et al. Satiety testing in diabetic gastroparesis: Effects of insulin pump therapy with continuous glucose monitoring on upper gastrointestinal symptoms and gastric myoelectrical activity. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(1):e13720. https://doi.org/10.1111/nmo.13720.
50. Gilja OH, Lunding J, Hausken T, Gregersen H. Gastric accommodation assessed by ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2006;12(18):2825–2829. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i18.2825.
51. Gharibans AA, Kim S, Kunkel D, Coleman TP. High-Resolution Electrogastrogram: A Novel, Noninvasive Method for Determining Gastric Slow-Wave Direction and Speed. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(4):807–815. https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2579310.
52. Carson DA, O'Grady G, Du P, Gharibans AA, Andrews CN. Body surface mapping of the stomach: New directions for clinically evaluating gastric electrical activity. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14048. https://doi.org/10.1111/nmo.14048.
53. Breen M, Camilleri M, Burton D, Zinsmeister AR. Performance characteristics of the measurement of gastric volume using single photon emission computed tomography. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(4):308–315. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01660.x.
54. Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, Grover M et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):291–308. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.7.
55. Lin D, Wang H, Ou Y, Li L, Zhang Q, Yan J et al. The role of diet in diabetes gastroparesis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024;15:1379398. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1379398.
56. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyan L, Pasricha PJ, Snape WJ et al. *Gastroenterology*. 2011;141(2):486–498. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.045.
57. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of Promotility Agents on Gastric Emptying and Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1650–1660. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.249.
58. Sato H, Grover M. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Spectrum of Gastroduodenal Neuromuscular Disorders or Unique Entities? *Gastro Hep Adv*. 2023;2(3):438–448. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.10.005.
59. van der Meer YG, Venhuizen WA, Heyland DK, van Zanten AR. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Crit Care*. 2014;18(5):502. https://doi.org/10.1186/s13054-014-0502-4.
60. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):745–767. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x.
61. Ou LB, Moriello C, Douros A, Filion KB. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(10):3649–3658. https://doi.org/10.1111/bcp.14737.
62. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2036–2045. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x.
63. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821–828. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301454.
64. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e00438-18. https://doi.org/10.1128/AAC.00438-18.
65. Nguyen NQ, Grgurinovich N, Bryant LK, Burgstad CM, Chapman MJ, Holloway RH et al. Plasma erythromycin concentrations predict feeding outcomes in critically ill patients with feed intolerance. *Crit Care Med*. 2011;39(4):868–871. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d57b.
66. Testoni PA, Bagnolo F, Fanti L, Passaretti S, Tittobello A. Longterm oral cisapride improves interdigestive antroduodenal motility in dyspeptic patients. *Gut*. 1990;31(3):286–290. https://doi.org/10.1136/gut.31.3.286.
67. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA*. 2000;284(23):3036–3039. https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3036.
68. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1265–1274. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000304.
69. Tack J, Rotondo A, Meulemans A, Thielemans L, Cools M. Randomized clinical trial: a controlled pilot trial of the 5-HT4 receptor agonist revexepride in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):487–497. https://doi.org/10.1111/nmo.12736.
70. Kuo B, Barnes CN, Nguyen DD, Shaywitz D, Grimaldi M, Renzulli C et al. Velusetrag accelerates gastric emptying in subjects with gastroparesis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(10):1090–1097. https://doi.org/10.1111/apt.16344.
71. Chedid V, Brandler J, Arndt K, Vijayvargiya P, Wang XJ, Burton D et al. Randomised study: effects of the 5-HT4 receptor agonist felcisetrag vs placebo on gut transit in patients with gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(9):1010–1020. https://doi.org/10.1111/apt.16304.
72. Hong SW, Chun J, Kim J, Lee J, Lee HJ, Chung H et al. Efficacy and Safety of Ghrelin Agonists in Patients with Diabetic Gastroparesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 2020;14(5):589–600. https://doi.org/10.5009/gnl19103.
73. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and Safety of Relamorelin in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1240–1250.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.035.
74. Janssen P, Vos R, Van Oudenhove L, Tack J. Influence of the 5-HT3 receptor antagonist ondansetron on gastric sensorimotor function and nutrient tolerance in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(5):444–449, e175. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01655.x.
75. Midani D, Parkman HP. Granisetron Transdermal System for Treatment of Symptoms of Gastroparesis: A Prescription Registry Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):650–655. https://doi.org/10.5056/jnm15203.
76. Simmons K, Parkman HP. Granisetron transdermal system improves refractory nausea and vomiting in gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(6):1231–1234. https://doi.org/10.1007/s10620-014-3097-3.
77. Midani D, Parkman HP. Granisetron Transdermal System for Treatment of Symptoms of Gastroparesis: A Prescription Registry Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):650–655. https://doi.org/10.5056/jnm15203.
78. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(4):379–390. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x.
79. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*. 1997;20(1):55–58. https://doi.org/10.2337/diacare.20.1.55.
80. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(5):561–569. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00742.x.
81. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(11):1239–1245. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.036.

82. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18–37. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.373.
83. Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, McCallum RW, Abell TL, Koch KL et al. Aprepitant Has Mixed Effects on Nausea and Reduces Other Symptoms in Patients With Gastroparesis and Related Disorders. *Gastroenterology*. 2018;154(1):65–76.e11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.033.
84. Carlin JL, Lieberman VR, Dahal A, Keefe MS, Xiao C, Birznieks G et al. Efficacy and Safety of Tradipitant in Patients With Diabetic and Idiopathic Gastroparesis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021;160(1):76–87.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.029.
85. Cangemi DJ, Lacy BE. Gastroparesis: Myths, Misconceptions, and Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:65–78. https://doi.org/10.2147/CEG.S362879.
86. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, Rayner CK, Phillips L, Talley NJ et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(5):456–463. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01058.x.
87. Katagiri F, Shiga T, Inoue S, Sato Y, Itoh H, Takeyama M. Effects of itopride hydrochloride on plasma gut-regulatory peptide and stress-related hormone levels in healthy human subjects. *Pharmacology.* 2006;77(3):115–121. https://doi.org/10.1159/000093485.
88. Basque J, Kikuchi Y, Ohtsubo T, Sarashina G, Nakamura H. Efficacy of Itopride Hydrochloride on Gastric Emptying in Patients with Diabetic Gastroparesis. *AJG*. 2019;100(1):S325. https://doi.org/10.14309/00000434-200509001-00885.
89. Elmokadem EM, El Borolossy RM, Bassiouny AM, Hanna MG, Darweesh EAG, Sabri NA. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):126. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01712-w.
90. Ramzan A, Memon GF, Shaikh AA, Khoso MM, Meher T, Ghafoor A et al. Efficacy and safety of itopride SR for upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: real-world evidence from Pakistan. *Drugs Context.* 2023;12:2023-6-4. https://doi.org/10.7573/dic.2023-6-4.
91. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371–7377. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7371.
92. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, Rayner CK, Phillips L, Talley NJ et al. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(5):456–463. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01058.x.
93. Venkatesh V, Kulkarni KP. Itopride and pantoprazole outcomes in diabetic gastroparesis trial (IPOD trial). *J Indian Med Assoc*. 2008;106(12):814–815. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370958/.
94. Sawant P, Das HS, Desai N, Kalokhe S, Patil S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:626–628. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15847356/.
95. Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc*. 2004;102(12):735–737, 760. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15871365/.
96. Shenoy KT, Veenasree, Leena KB. Efficacy and tolerability of itopride hydrochloride in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Indian Med Assoc*. 2003;101(6):387–388. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14579989/.
97. Rai RR, Choubal CC, Agarwal M, Khaliq AM, Farishta FJ, Harwani YP, Kumar SY. A Prospective Multicentric Postmarketing Observational Study to Characterize the Patient Population with Reduced Gastrointestinal Motility among Indian Diabetic Patients Receiving Itopride: The Progress Study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(3):148–153. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_351_18.
98. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008;57(6):740–746. https://doi.org/10.1136/gut.2007.132449.
99. Iwanaga Y, Kimura T, Miyashita N, Morikawa K, Nagata O, Itoh Z, Kondo Y. Characterization of acetylcholinesterase-inhibition by itopride. *Jpn J Pharmacol*. 1994;66(3):317–322. https://doi.org/10.1254/jjp.66.317.
100. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):421–428. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00878-3.
101. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine S, Bruley Des Varannes S, Zerbib F et al. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial. *Gastroenterology.* 2020;158(3):506–514.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.018.
102. Cangemi DJ, Lacy BE. Gastroparesis: Myths, Misconceptions, and Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:65–78. https://doi.org/10.2147/CEG.S362879.
103. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D, Verbeke K et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1251–1258. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x.
104. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):416–423. https://doi.org/10.1111/-j.1572-0241.2007.01676.x.
105. Khashab MA, Stein E, Clarke JO, Saxena P, Kumbhari V, Chander Roland B et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):764–768. https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.019.
106. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(8):e14237. https://doi.org/10.1111/nmo.14237.
107. Sato H, Grover M. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Spectrum of Gastroduodenal Neuromuscular Disorders or Unique Entities? *Gastro Hep Adv*. 2023;2(3):438–448. https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.10.005.
108. 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.
109. Huang J. Analysis of the Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Diabetic Gastroparesis. *Chin Med J*. 2017;130(22):2680–2685. https://doi.org/10.4103/0366-6999.218012.
110. Salicru M, Juarez D, Genta RM. Low prevalence of H. pylori infection in patients with gastroparesis. *Dig Liver Dis*. 2013;45(11):905–908. https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.05.001.
111. Лапина ТЛ, Ивашкин ВТ. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):81–87. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87.
Lapina TL, Ivashkin VT. Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):81–87. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87.
112. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(S1):S3–S11. https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9.
113. Park S, Park SY, Kim YJ, Hong SM, Chon S, Oh S et al. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016;40(3):240–247. https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.3.240.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.Ю. Плотникова**
Концепция и дизайн исследования – **Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих**
Написание текста – **Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих**
Сбор и обработка материала – **Е.Ю. Плотникова, А.С. Сухих**
Обзор литературы – **Е.Ю. Плотникова**
Анализ материала – **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, Andrey S. Sukhikh**
Collection and processing of material – **Plotnikova Ekaterina, Andrey S. Sukhikh**
Literature review – **Ekaterina Yu. Plotnikova**
Material analysis – **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 постдипломной подготовки врачей и высшего сестринского образования, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650056, 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 медицинский университет; 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; suhih_as@list.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Postgraduate Training of Doctors and Higher Nursing Education, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru
Andrey S. Sukhikh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Physical and Chemical Research of Pharmacologically Active and Natural Compounds, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; suhih_as@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-097

Клинический случай / Clinical case

Взаимодействие *Candida albicans* и *Helicobacter pylori* как вероятная невозможность достижения целей эрадикационной терапии: клинический случай

Е.П. Козырь, https://orcid.org/0009-0005-4002-700X, Kozyrelizavetaaa@gmail.com
В.С. Коломыцева, https://orcid.org/0009-0005-1332-9993, vlada.kolom@yandex.ru
С.Н. Лагутина, https://orcid.org/0000-0003-3730-5265, svlagutina97@mail.ru
О.С. Скуратова✉**,** https://orcid.org/0000-0002-1471-8967, prokopova15@mail.ru
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме
В приведенном клиническом случае рассматривается проблема взаимодействия между двумя микроорганизмами – *Candida albicans* и *Helicobacter pylori* – и их возможное влияние на эффективность эрадикационной терапии, комплекса мер, направленных на уничтожение патогенных микроорганизмов в организме человека. Однако в некоторых случаях достижение полной эрадикации может быть затруднено из-за взаимодействия с другими микроорганизмами, такими как *Candida*. В представленном клиническом случае мы сталкиваемся с ситуацией, когда стандартные схемы эрадикационной терапии не позволяют полностью избавиться от *H. pylori*. У пациента одновременно присутствуют *C. albicans* и *H. pylori*, что может привести к ухудшению состояния и отсутствию ремиссии симптомов. Кроме того, может развиться антибиотикорезистентность. При назначении эрадикационной терапии пациент отмечает уменьшение клинической симптоматики, при этом повторный анализ на *H. pylori* положительный. После проведенного дообследования (кал на дисбактериоз с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, антитела к париетальным клеткам желудка) была скорректирована терапия в связи с выявлением *C. albicans* с последующим контролем лабораторных показателей для оценки эффективности назначенной терапии. Повторный анализ на *H. pylori* показал положительную динамику, что говорит о верно выбранной тактике ведения пациента. В связи с этим можно сделать вывод, что своевременная диагностика кандидоза играет важную роль в повышении эффективности лечения и улучшении качества жизни пациента с хроническим гастритом. Данный клинический случай подчеркивает важность учета взаимодействия между различными микроорганизмами при проведении эрадикационной терапии. Это может помочь повысить ее эффективность и улучшить результаты лечения пациентов с инфекциями, вызванными *H. pylori*.

Ключевые слова: гастрит, диагностика, дообследование, антибиотикорезистентность, кандидоз

Для цитирования: Козырь ЕП, Коломыцева ВС, Лагутина СН, Скуратова ОС. Взаимодействие *Candida albicans* и *Helicobacter pylori* как вероятная невозможность достижения целей эрадикационной терапии: клинический случай. *Медицинский совет.* 2025;19(8):52–55. https://doi.org/10.21518/ms2025-097.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The interaction of *Candida albicans* and *Helicobacter pylori* as a probable impossibility of achieving the goals of eradication therapy: A clinical case

Elizaveta P. Kozyr, https://orcid.org/0009-0005-4002-700X, Kozyrelizavetaaa@gmail.com
Vlada S. Kolomytseva, https://orcid.org/0009-0005-1332-9993, vlada.kolom@yandex.ru
Svetlana N. Lagutina, https://orcid.org/0000-0003-3730-5265, svlagutina97@mail.ru
Olga S. Skuratova✉**,** https://orcid.org/0000-0002-1471-8967, prokopova15@mail.ru
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract
The presented clinical case examines the interaction between two microorganisms, *Candida albicans* and *Helicobacter pylori*, and their possible impact on the effectiveness of eradication therapy. Eradication therapy is a set of measures aimed at destroying pathogenic microorganisms in the human body. However, in some cases, achieving complete eradication may be difficult due to interactions with other microorganisms, such as *Candida*. In the presented clinical case, we are faced with a situation where standard eradication therapy regimens do not allow for complete elimination of *H. pylori*. The patient has both *C. albicans* and *H. pylori*, which can lead to deterioration of the condition and lack of remission of symptoms. In addition, antibiotic resistance may develop. When eradication therapy is prescribed, the patient notes a decrease in clinical symptoms, while a repeat test for *H. pylori* is positive. After the additional examination (stool for dysbacteriosis with determination of sensitivity

© Козырь ЕП, Коломыцева ВС, Лагутина СН, Скуратова ОС, 2025

to antibacterial drugs, antibodies to parietal cells of the stomach) the therapy was adjusted due to the detection of *C. albicans* with subsequent control of laboratory parameters to assess the effectiveness of the prescribed therapy. Repeated analysis for *H. pylori* showed positive dynamics, which indicates the correct choice of patient management tactics. In this regard, it can be concluded that timely diagnosis of candidiasis plays an important role in increasing the effectiveness of treatment and improving the quality of life of a patient with chronic gastritis. This clinical case emphasizes the importance of taking into account the interaction between various microorganisms during eradication therapy. This can help increase its effectiveness and improve the treatment results for patients with infections caused by *Helicobacter pylori*.

Keywords: gastritis, diagnostics, additional examination, cantibiotic resistance, candidiasis

For citation: Kozyr EP, Kolomytseva VS, Lagutina SN, Skuratova OS. The interaction of *Candida albicans* and *Helicobacter pylori* as a probable impossibility of achieving the goals of eradication therapy: A clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):52–55. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-097.

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

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам данных отечественных и зарубежных литературных источников, почти 50% населения являются бессимптомными носителями *Helicobacter pylori* в желудке [1–3]. Известно, что колонизация данного микроорганизма ассоциируется с патологиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): гастрит, язва, некардиальная аденокарцинома, лимфома [4–6]. Основное место в лечении данных патологий занимает эрадикационная терапия, на эффективность которой влияют различные факторы, включая антибиотикорезистентность [7, 8]. Немаловажной является и обсемененность слизистой оболочки желудка другими микроорганизмами (в том числе *Candida albicans*), которые препятствуют достижению клинической и эндоскопической ремиссии и способствуют постоянному назначению модифицирующихся схем эрадикации [9, 10]. По данным проведенной флуоресцентной микроскопии, известно о наличии *H. pylori* внутри вакуоли *Candida*. Интернализация *H. pylori* внутри дрожжевых клеток расценивается как защитная адаптация к стрессовым условиям, включая изменения значений pH среды, лечение антибактериальными препаратами [11, 12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 33 года, обратилась в поликлинику по месту жительства к врачу-гастроэнтерологу с жалобами на изжогу, отрыжку съеденной пищей, периодические запоры.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной в течение 3 лет, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. Настоящее ухудшение с 26.02.2024 связывает с перенесенным стрессом.

Анамнез жизни: наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Перенесенные заболевания, операции, гемотрансфузии отрицает.

Врачом на амбулаторном этапе проведен общий осмотр пациентки, выявлены отклонения от нормы: индекс массы тела – 28,34 кг/м^2, язык обложен белым налетом. При пальпации живот напряженный, безболезненный, правильной формы. Состояние пациентки расценено как средней тяжести.

Пациентка была направлена на дообследование (общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, анализ на *H. pylori* (IgA)), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС)) для определения дальнейшей тактики ведения.

По данным ФГДС от 06.04.2024: хронический гастрит, обострение.

По результатам дообследования от 05.03.2024 было выявлено увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 15,54 мг/л при норме до 1,0 мг/л, также положительный анализ на *H. pylori* – концентрация больше 100 МЕ/мл при норме до 5 МЕ/мл. Из дополнительных данных: подтвержденная устойчивость к препаратам группы пенициллинового ряда, макролидам.

Пациентке была назначена терапия: диета с ограничением жирной, жареной пищи, дробное питание 5–6 раз в день. Эзомепразол 20 мг за 30 мин до еды 2 раза в день 14 дней. Рифаксимин 500 мг 1 раз в день 5 дней. Метронидазол 500 мг 2 раза в день 10 дней. Бифидобактерии лонгум + Энтерококкус фециум по 1 капсуле 2 раза в день 14 дней. Сахаромицеты буларди по 1 капсуле 1 раз в день 10 дней. После лечения ФГДС, *H. pylori* – в динамике. По результатам – повторная консультация. Выбор антибактериальных средств определялся подтвержденными данными по антибиотикорезистентности к препаратам пенициллинового ряда, макролидам.

Спустя месяц (28.04.2024) пациентка повторно обратилась в поликлинику, отмечалась положительная динамика на фоне проведенной терапии, но полного устранения симптомов выявлено не было.

Повторный анализ на *H. pylori* от 06.04.2024 положительный (>100 МЕ/мл по сравнению с результатом >100 МЕ/мл от 04.03.2024), динамика отсутствует.

Спустя два месяца пациентка пришла на плановый прием, была направлена на повторные исследования для оценки эффективности лечения и определения динамики (ОАК, биохимический анализ крови, анализ на *H. pylori*). В анализах наблюдается положительная динамика. Анализ от 04.06.2024 положительный – 95 МЕ/мл (по сравнению с >100 МЕ/мл от 06.04.2024), присутствует положительная динамика на фоне проведенной 2-й линии эрадикации. Титр к *H. pylori* снижается до 95, остальные анализы (ОАК и СРБ) в норме. Терапия была скорректирована, назначены диета с ограничением жирной, жареной пищи, дробное питание 5–6 раз в день. Эзомепразол 20 мг за 30 мин до еды 2 раза в день 14 дней. Висмута трикалия дицитрат 120 мг 2 раза в день во время еды 14 дней. Хелинорм

Таблица. Динамика титра антител *H. pylori* (IgA)
Table. Dynamics of the titer of *H. pylori* (IgA) antibodies

Показатель (IgA)	04.03.24	06.04.24	04.06.24	06.09.24	29.09.24	23.11.24	Референсное значение
H. pylori (МЕ/мл)	+>100	+>100	+95	+150	+74	+34	≤5

200 мл 1 раз в день во время еды 14 дней. Максифлор по 1 капсуле 1 раз в день 14 дней. Было назначено необходимое дообследование: кал на дисбактериоз с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, антитела к париетальным клеткам желудка (с целью исключения аутоиммунной патологии желудка).

По результатам повторных обследований получено: титр антител к *H. pylori* (IgA) от 06.09.2024 – более 150 МЕ/мл, биохимический анализ крови от 06.09.2024 – СРБ 44,4 мг/л, по данным анализа на дисбактериоз кишечника с определением антагонистической активности пробиотиков и определением чувствительности к бактериофагам и антибиотикам – снижено, *E. coli* типичная, бактероиды, *C. albicans* 1×10^4 – пролиферация, антагонистическая активность пробиотиков в отношении вида *C. albicans* выявлена, чувствительность к антимикотическим препаратам вида *C. albicans* выявлена, антитела к париетальным клеткам – отрицательный титр, что исключает аутоимунную природу гастрита.

После получения данных исследования тактика ведения была скорректирована в связи с выявлением *C. albicans*: флуконазол (капсулы) 50 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, левофлоксацин (таблетки) 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с последующим контролем лабораторных показателей для оценки эффективности назначенной терапии.

При повторном анализе титр *H. pylori* достиг значения 74 МЕ/мл, что свидетельствует о положительной динамике. Оценка лабораторных показателей (титр антител *H. pylori* (IgA)) представлена в *таблице*.

ОБСУЖДЕНИЕ

C. albicans отличается устойчивостью к стрессу окружающей среды, способностью переносить температуру выше 40 °C и pH в диапазоне от 2 до 10. Это может способствовать усилению колонизации, токсичности других микроорганизмов – *H. pylori*. Сосуществование видов *Candida* и *H. pylori* было подтверждено в нескольких исследованиях [3]. Известно о синергетической взаимосвязи между данными микроорганизмами в патогенезе воспалительных заболеваний желудка [4]. Данный факт может способствовать развитию антибиотикорезистентности используемых схем терапии и отсутствию достижения эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует невозможность достижения элиминации *H. pylori* при применении стандартных эрадикационных схем терапии. Наличие у пациента одновременно *C. albicans* и *H. pylori* может способствовать прогрессирующему течению заболевания с отсутствием достижения ремиссии симптомов и формированием антибиотикорезистентности. Именно поэтому своевременная диагностика кандидоза повышает эффективность лекарственных назначений, улучшая качество жизни пациента.

Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2025
Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

1. Маев ИВ, Андреев ДН, Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Кудрявцева ЛВ, Вьючнова ЕС и др. Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(30):16–22. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22.
Mayev IV, Andreyev DN, Bordin DS, Kucheryavy YuA, Kudryavtseva LV, Vyuchnova YeS et al. Helicobacter pylori Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (In Russ.) https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22.
2. Лоранская ИД, Степанова ЕВ, Ракитская ЛГ, Мамедова ЛД. Эрадикация Helicobacter pylori – пути достижения эффективности. *РМЖ*. 2015;(13):748–752. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Eradikaciya_Nelicobacter_pylori__puti_dostigheniya_effektivnosti/.
Loranskaya ID, Stepanova EV, Rakitskaya LG, Mammadova LD. Eradication of Helicobacter pylori – ways to achieve effectiveness. *RMJ*. 2015;(13):748–752. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Eradikaciya_Nelicobacter_pylori__puti_dostigheniya_effektivnosti/.
3. Chen X, Zhou X, Liao B, Zhou Y, Cheng L, Ren B. The cross-kingdom interaction between Helicobacter pylori and Candida albicans. *PLoS Pathog*. 2021;17(5):e1009515. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009515.
4. Bačić A, Milivojević V, Petković I, Kekić D, Gajić I, Medić Brkić B et al. In Search for Reasons behind *Helicobacter pylori* Eradication Failure-Assessment of the Antibiotics Resistance Rate and Co-Existence of *Helicobacter pylori* with *Candida* Species. *J Fungi*. 2023;9(3):328. https://doi.org/10.3390/jof9030328.
5. Переверзев АП, Остроумова ОД. Лекарственно-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта. Часть 1 – типы и патофизиологические механизмы поражения. *Терапия*. 2020;(6):171–183. https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.171-183.
Pereverzev AP, Ostroumova OD. Drug-induced gastrointestinal damage: Part I – types and pathophysiological mechanisms of lesion). *Therapy*. 2020;(6):171–183. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2020.6.171-183.
6. Tarhane S. Helicobacter pylori, non- Helicobacter pylori helicobacters and gastrointestinal diseases. *Anatolian Curr Med J*. 2024;6(6):397–398. https://doi.org/10.38053/acmj.1537177.
7. Романова ММ, Чернов АВ, Силютина МВ, Таранина ОН. Отдаленные результаты антихеликобактерной терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактер пилори. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2021;20(1):79–85. https://doi.org/10.36622/VSTU.2021.20.1.011.
Romanova MM, Chernov AV, Selyutina MV, Taranina ON. Long-term results of therapy of h. pylori peptic ulcer associated with Helicobacter pylori. *Systems Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2021;20(1):79–85. (In Russ.) https://doi.org/10.36622/VSTU.2021.20.1.011.
8. Sorokin VM, Pisanov RV, Vodop'janov AS, Golubkina EV. New tool for phylogenetic analysis of Helicobacter pylori. *World J Adv Res Rev*. 2020;6(2):60–67. https://doi.org/10.30574/wjarr.2020.6.2.0128.
9. Голубкина ЕВ, Сорокин ВМ, Левитан БН, Умерова АР, Камнева НВ. Эрадикация, сохранение штамма, смена штамма – исходы антихеликобактерной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(3-4):18–26. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-18-26.
Golubkina EV, Sorokin VM, Levitan BN, Umerova AR, Kamneva NV. Eradication, Strain Preservation, Strain Change – Outcomes of *Helicobacter pylori* Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2021;66(3-4):18–26. (In Russ.) https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-18-26.
10. Дехнич НН, Козлова МД. Эрадикация H. pylori у пациентки с лямблиозом: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(6):18–20. https://doi.org/10.47407/kr2024.5.6.00429.

Dekhnich NN, Kozlova MD. Eradication of H. pylori in a patient with giardiasis: a clinical case. *Clinical Review for General Practice.* 2024;5(6):18–20. (In Russ.) https://doi.org/10.47407/kr2024.5.6.00429.
11. Барышникова НВ, Замятина ЮЕ, Невская ЕВ. Инфекция *Helicobacter pylori* и патология пищевода. *Университетский терапевтический вестник.* 2023;5(4):82–93. https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.15.23.007.
Baryshnikova NV, Zamyatina YuE, Nevskaya YeV. *Helicobacter pylori* infection and esophageal pathology. *University Therapeutic Journal.* 2023;5(4):82–93. (In Russ.) https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.15.23.007.
12. Бакулина НВ, Тихонов СВ, Савилова ИВ, Жарков АВ, Пономаренко ВА. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* с 2015 по 2023 годы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2023;15(3):41–51. https://doi.org/10.17816/mechnikov623259.
Bakulina NV, Tikhonov SV, Savilov IV, Zharkov AV, Ponomarenko VA. Dynamics of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection from 2015 to 2023. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2023;15(3):41–51. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/mechnikov623259.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина**
Концепция и дизайн исследования – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина**
Написание текста – **Е.П. Козырь, В.С. Коломыцева**
Сбор и обработка материала – **Е.П. Козырь, В.С. Коломыцева**
Обзор литературы – **Е.П. Козырь, В.С. Коломыцева**
Редактирование – **С.Н. Лагутина**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina**
Study concept and design – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina**
Text development – **Elizaveta P. Kozyr, Vlada S. Kolomytseva**
Collection and processing of material – **Elizaveta P. Kozyr, Vlada S. Kolomytseva**
Literature review – **Elizaveta P. Kozyr, Vlada S. Kolomytseva**
Editing – **Svetlana N. Lagutina**
Approval of the final version of the article – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina**

Информация об авторах:

Козырь Елизавета Павловна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Kozyrelizavetaaa@gmail.com
Коломыцева Влада Сергеевна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; vlada.kolom@yandex.ru
Лагутина Светлана Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; svlagutina97@mail.ru
Скуратова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; prokopova15@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta P. Kozyr, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Kozyrelizavetaaa@gmail.com
Vlada S. Kolomytseva, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; vlada.kolom@yandex.ru
Svetlana N. Lagutina, Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; svlagutina97@mail.ru
Olga S. Skuratova, Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; prokopova15@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-238

Обзорная статья / Review article

Коморбидный пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: особенности выбора ингибитора протонной помпы

Г.Б. Селиванова[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2980-9754, galina.selivanova@rambler.ru
Н.Г. Потешкина[1,2], https://orcid.org/0000-0001-9803-2139, nat-pa@yandex.ru

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

[2] Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Резюме

Широкая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), наряду со старением населения, делает актуальной проблему фармакотерапии ГЭРБ у коморбидного пациента с учетом выбора эффективного ингибитора протонной помпы (ИПП), обладающего стабильной и длительной кислотосупрессией, наравне с метаболической нейтральностью и низким риском межлекарственного взаимодействия. Сочетание классических пищеводных проявлений ГЭРБ, таких как изжога и регургитация с внепищеводными проявлениями вследствие высокого гастроэзофагеального рефлюкса, приводящих к появлению симптомов со стороны лор-органов, а также респираторных симптомов, вносит сложности как в вопросы дифференциальной диагностики, так и фармакотерапии. Появление болевого синдрома в груди и нарушений сердечного ритма у пациента с ГЭРБ требует разграничения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и подбора терапии, влияющей на все патогенетические составляющие в рамках коморбидности. Ингибиторы протонной помпы, как основа фармакологической кислотосупрессии в схемах лечения ГЭРБ, должны назначаться на основной терапевтический курс и в схемах поддерживающей терапии, продолжительность которой индивидуальна и нередко составляет годы применения, что должно учитывать не только эффективность, но и безопасность конкретного препарата. Пантопразол – селективный препарат из группы ИПП для париетальных клеток желудка, в области которых pH достигает наиболее низких значений, обеспечивает продолжительный кислотоснижающий эффект и является метаболически нейтральным при совместном назначении с другими лекарственными препаратами у коморбидных пациентов. Оценка безопасности длительного приема препарата в течение 15 лет по результатам клинических исследований продемонстрировала отсутствие риска развития злокачественных новообразований; умеренная гипергастринемия не сопровождалась клинически значимыми изменениями слизистой оболочки на протяжении всего периода терапии пантопразолом. Таким образом, ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет приема эффективна, хорошо переносится и не вызывает опасений с точки зрения безопасности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, пантопразол

Для цитирования: Селиванова ГБ, Потешкина НГ. Коморбидный пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: особенности выбора ингибитора протонной помпы. *Медицинский совет*. 2025;19(8):56–63. https://doi.org/10.21518/ms2025-238.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid patient with gastroesophageal reflux disease: Features of the choice of proton pump inhibitor

Galina B. Selivanova[1]✉, https://orcid.org/0000-0003-2980-9754, galina.selivanova@rambler.ru
Nataliya G. Poteshkina[1,2], https://orcid.org/0000-0001-9803-2139, nat-pa@yandex.ru

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

[2] City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia

Abstract

The high prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and ageing of the population makes the issue of GERD pharmacotherapy a challenge for a comorbid patient, taking into account the choice of an effective proton pump inhibitor (PPI) that has a stable and long-term acid suppression, metabolic neutrality and a low risk of drug interactions. The combination of classic esophageal manifestations of GERD, such as heartburn and regurgitation with extraesophageal manifestations due to high gastroesophageal reflux resulting in the development of ENT and respiratory symptoms, contributes to the complexity of issues of differential diagnosis and pharmacotherapy. The occurrence of chest pain and heart rhythm disturbances in a

© Селиванова ГБ, Потешкина НГ, 2025

patient with GERD requires differentiation from cardiovascular diseases and the choice of therapy affecting all pathogenetic components in the context of comorbidity. Proton pump inhibitors as the mainstay of pharmacological acid suppression in GERD treatment regimens should be prescribed as the primary therapeutic course and part of maintenance therapy regimens, the duration of which is determined on a patient-by-patient basis and often amounts to years of use, which should take into account not only the effectiveness, but also the safety of a particular drug. Pantoprazole is a selective PPI for the gastric parietal cells, in which the pH reaches the lowest values, provides a long-term acid-reducing effect and is metabolically neutral when administered together with other drugs in comorbid patients. Evaluation of the safety of long-term use of the drug for up to 15 years based on the results of clinical studies showed the absence of a risk of malignant neoplasms. Moderate hypergastrinemia was not accompanied by clinically significant changes in the mucous membrane throughout the entire period of pantoprazole therapy. In conclusion, daily maintenance therapy with pantoprazole for up to 15 years is effective, well tolerated and does not raise safety concerns.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, coronary heart disease, atrial fibrillation, pantoprazole

For citation: Selivanova GB, Poteshkina NG. Comorbid patient with gastroesophageal reflux disease: Features of the choice of proton pump inhibitor. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):56–63. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-238.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное заболевание, затрагивающее миллионы людей во всем мире [1]. Патогенез ГЭРБ включает сложное взаимодействие факторов агрессии соляной кислоты, нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в ряде случаев в сочетании с психологическими и неврологическими факторами, которые влияют на проявление клинических симптомов, диагностику и лечение данного заболевания [2].

Заподозрить наличие ГЭРБ можно на основании как классических, так и атипичных симптомов. Однако клиническая картина ГЭРБ у коморбидных пациентов имеет ряд особенностей в зависимости от количества сопутствующих заболеваний, а также степени тяжести клинических проявлений коморбидной патологии. Кроме того, наличие коморбидных состояний вносит коррективы в выбор кислотосупрессивной терапии на основе ингибиторов протонной помпы с учетом рисков межлекарственного взаимодействия, длительности антисекреторной терапии, а также продолжительности и стабильности антисекреторного эффекта выбранного ингибитора протонной помпы.

Согласно Монреальской классификации, выделяют ГЭРБ с пищеводными и внепищеводными проявлениями [3]. К пищеводным проявлениям ГЭРБ относят изжогу и регургитацию. Пациентов могут также беспокоить боль в эпигастрии, нарушение сна. Среди основных симптомов ГЭРБ можно выделить отрыжку, встречающуюся у 52% больных, дисфагию и одинофагию, которые выявляются у 19% пациентов [3]. К внепищеводным проявлениям ГЭРБ, согласно Монреальской классификации, относят две группы симптомов, среди которых есть те, что достаточно убедительно связаны с ГЭРБ: хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии твердых тканей зубов, и те симптомы, связь которых с ГЭРБ лишь предполагается: фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит. Внепищеводные проявления ГЭРБ редко протекают изолированно, без основных жалоб, характерных для ГЭРБ [3].

ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЭРБ И ВОПРОСЫ КОМОРБИДНОСТИ

При высоком гастроэзофагеальном рефлюксе наблюдается поражение слизистой оболочки лор-органов с формированием воспаления носоглотки, развитием фарингитов, ларингитов, язв, гранулем, полипов голосовых складок, стенозированием гортани [4]. При этом у пациентов нередко уже имеется патология лор-органов или респираторной системы, и присоединение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса может только усугублять выраженность клинических проявлений и вносить сложности в вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

Нередким сочетанием у больного с ГЭРБ в рамках коморбидности является наличие респираторных проявлений (хронический кашель, приступы бронхиальной астмы, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)), которые, с одной стороны, вызваны рефлюксом и относятся к т. н. внепищеводным проявлениям ГЭРБ. С другой стороны, гастроэзофагеальный рефлюкс может сам негативно влиять на течение бронхиальной астмы, ХОБЛ или хронического бронхита у пациента с ГЭРБ. При этом данные по распространенности респираторной патологии у пациентов с ГЭРБ весьма вариабельны, наряду с различными интерпретациями механизмов их развития [5].

По данным исследований, у пациентов с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести распространенность ГЭРБ составляет 21%, а у пациентов с тяжелой астмой варьирует от 46 до 63% [6]. Патофизиология респираторных изменений у пациентов с бронхиальной астмой может способствовать возникновению ГЭРБ [7].

Дыхательная обструкция при бронхиальной астме может вызывать отрицательное давление в плевральной полости, что увеличивает градиент давления между грудной и брюшной полостями и способствует формированию рефлюкса. С другой стороны, ГЭРБ может провоцировать приступы бронхиальной астмы через рефлекторные механизмы в дыхательных путях, а микроаспирация пищеводного содержимого при высоком рефлюксе может инициировать и поддерживать воспаление в бронхиальном дереве [7].

Хроническая микроаспирация кислоты желудочного сока может вызвать бронхоконстрикцию непосредственно через рефлекторный механизм либо опосредованно, вызывая хронические воспалительные изменения, которые в конечном итоге способствуют повышению чувствительности дыхательных путей к рефлюктату. Воздействие на слизистую оболочку бронхов смеси пепсина, кислоты с низким pH и желчных кислот вызывает структурные нарушения, повышенную проницаемость, выработку провоспалительного интерлейкина-33, а также высвобождение воспалительных медиаторов [8].

В условиях повышенной проницаемости слизистой оболочки бронхиального дерева вследствие воздействия рефлюктата при ГЭРБ создаются благоприятные условия для агрессивного воздействия аллергенов и патогенных микроорганизмов на подслизистый слой дыхательных путей, повышая вероятность воспаления и обострений. Кроме того, важное значение имеет высокая частота тревожных расстройств у пациентов с бронхиальной астмой, усугубляющих тяжесть клинических проявлений [9]. Применение бронходилататоров при бронхиальной астме может способствовать снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, образованию кислотного рефлюкса, создавая тем самым порочный круг [10]. Наличие ГЭРБ связано с неэффективным лечением симптомов бронхиальной астмы и является фактором риска ее тяжелых обострений [6]. Стратегия Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой указывает на то, что гастроэзофагеальный рефлюкс, нередко имеющийся у данных пациентов, следует лечить[1].

ГЭРБ является одной из наиболее распространенных причин хронического кашля и потенциальным фактором риска обострения ХОБЛ. Распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ изучалась в ряде исследований, в т. ч. с использованием опросников и данных объективных исследований. Согласно результатам опросов и анкетирования, распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ варьирует от 17 до 54% [11, 12]. Согласно результатам крупного анализа Национальной базы данных медицинского страхования в Корее, распространенность ГЭРБ у пациентов с ХОБЛ достигает 28%. Наличие ГЭРБ у пациента с ХОБЛ было тесно связано с обострением, повышенным риском госпитализации и частыми вызовами неотложной помощи [13].

Возможные механизмы, которые могут способствовать развитию ГЭРБ при ХОБЛ, связаны с дисфункцией ЖКТ, в т. ч. с изменением давления в нижнем пищеводном сфинктере и в моторике пищевода вследствие изменения в механике дыхания, при которых повышенная гипервентиляция легких нарушает антирефлюксный барьер. У пациентов с ХОБЛ распространенность проксимального и дистального рефлюкса в пять раз выше, чем у пациентов без ХОБЛ [14]. Наличие бессимптомного рефлюкса (в 20–74% случаев) при ХОБЛ подчеркивает важность объективного подтверждения ГЭРБ у ряда пациентов [15]. Другие возможные причины аспирации в легкие, связанные с ГЭРБ, обусловлены нарушением глотания при ХОБЛ в форме нарушения координации между глотанием и дыханием, а глотательный рефлекс является важной защитой от инфекций дыхательных путей и аспирации [16]. По сравнению со здоровыми людьми глотательный рефлекс может быть нарушен при ХОБЛ из-за недостаточной координации мускулатуры глотки и нарушения координации между дыханием и глотанием [17]. Подтверждением роли ГЭРБ в патогенезе респираторной патологии является выявление микроаспирации желудочного содержимого в легкие с помощью различных методов, в частности выявление пепсина в мокроте и в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ [18, 19].

Кроме того, одним из возможных объяснений частого сочетания ГЭРБ и ХОБЛ является влияние курения, в частности никотина, на тонус нижнего пищеводного сфинктера. Курение связано со снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера вследствие вызванного никотином расслабления круговой мышцы нижнего пищеводного сфинктера и выражается в повышенном воздействии кислоты на слизистую пищевода в вертикальном положении и повышенной частоте эпизодов рефлюкса продолжительностью более 5 мин [20]. Курение является фактором риска ГЭРБ в общей популяции [21]. Дополнительным фактором, способствующим развитию ГЭРБ у больных с ХОБЛ, может быть повышенная частота тревожных расстройств[2]. Поскольку ГЭРБ может ухудшать клиническое состояние при ХОБЛ, а изменения механики дыхания, связанные с ХОБЛ, могут усугублять ГЭРБ, важно понимать взаимосвязь и возможные последствия сочетания этих заболеваний у одного пациента [22].

Другие сопутствующие заболевания респираторной системы, в т. ч. обструктивное апноэ во сне, также связаны с повышенным риском ГЭРБ. Распространенность ГЭРБ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) значительно выше, чем в общей популяции [23]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне неэффективный вдох при перекрытых верхних дыхательных путях во время обструктивных респираторных эпизодов вызывает колебания внутригрудного давления [24]. В свою очередь, повышенное внутригрудное давление во время эпизодов апноэ сопровождается повышением трансдиафрагмального

[1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2021). Available at: https://ginasthma.org/.

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [homepage on the Internet]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2014. Available at: http://www.goldcopd.

давления, что способствует перемещению содержимого желудка вверх по пищеводу [25]. Показано, что лечение синдрома обструктивного апноэ во сне улучшает симптомы ГЭРБ [23].

ГЭРБ В РАМКАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТИ

Среди атипичных проявлений ГЭРБ выделяют боли в груди, которые возможны из-за развития эзофагоспазма, однако у пациентов старшей возрастной группы нередко трактуются как проявления ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее на практике нередко имеет место сочетание у одного и того же пациента симптомов ГЭРБ и кардиальной патологии, которое вносит сложности в вопросы дифференциальной диагностики и фармакотерапии.

Популяционное когортное исследование, проведенное на Тайване, показало, что вероятность развития ИБС у пациентов с ГЭРБ была увеличена в 1,49 раза [26]. Наиболее тесные взаимосвязи выявлены между ГЭРБ и ИБС, особенно в форме вазоспастической стенокардии [27]. Так, у 20% пациентов с вазоспастической стенокардией в анамнезе была ГЭРБ, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики болевого синдрома в груди для верификации прежде всего ИБС [27]. Сочетание ГЭРБ и ИБС может быть объяснено особенностями иннервации пищевода и сердца, что клинически проявляется схожим болевым синдромом в груди по типу спазма [28].

Рефлекторный механизм является основным в возникновении ишемии миокарда при раздражении пищевода кислотным рефлюктатом, а также вследствие спазма пищевода [29]. Стимуляция пищевода кислотой может вызывать приступы стенокардии и значительно снижать коронарный кровоток у пациентов с ИБС. Отсутствие такого эффекта у реципиентов трансплантированного сердца с полной денервацией сердца указывает на участие именно рефлекторного механизма [30]. Важное значение также придается дисфункции эндотелия сосудов пищевода [31]. Недавнее исследование показало, что гипоксия слизистой оболочки пищевода, вызванная дисфункцией эндотелия сосудов, является важным фактором развития ГЭРБ, поскольку она влияет на состояние нижнего пищеводного сфинктера [32]. Блокаторы кальциевых каналов и нитраты, применяемые в схемах лечения ИБС, являются факторами риска развития ГЭРБ. Эти препараты снижают давление нижнего пищеводного сфинктера и ухудшают перистальтику пищевода [33].

Большое количество исследований посвящено более частому развитию нарушений ритма сердца у пациентов с ГЭРБ, в т. ч. и более частому развитию фибрилляции предсердий (ФП) [30]. В более ранних исследованиях выявлена связь между ФП и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [34]. У пациентов с ГЭРБ регистрировались эпизоды ФП, вызванные дефекацией, метеоризмом, употреблением алкоголя, холодной воды и жирной пищи (т. н. постпрандиальная или спровоцированная ФП) [34]. Понимание патогенетической взаимосвязи между ГЭРБ и ФП может быть важным в определении глобальной стратегии лечения пациентов с данными патологиями. Среди обсуждаемых потенциальных аритмогенных механизмов, связанных с ГЭРБ, рассматривают нарушение вегетативной регуляции, механическое раздражение из-за анатомической близости левого предсердия и пищевода и локальное воспаление в стенке пищевода [30].

Кислотный рефлюкс вызывает локальный воспалительный процесс в стенке пищевода, который может напрямую влиять на вегетативную иннервацию слизистой оболочки пищевода, стимулировать прилегающие блуждающие нервы, а повреждение дистального отдела пищевода может дополнительно повысить чувствительность афферентных путей [30]. Повышенная вагусная активность, характерная для пациентов с ГЭРБ, создает аритмогенный субстрат, формируя электрическую нестабильность миокарда, и, таким образом, приводит к развитию ФП [30]. Кроме того, в патофизиологии ФП важную роль играют циркулирующие воспалительные цитокины, образующиеся при воспалении слизистой оболочки пищевода и влияющие, в свою очередь, на местные рецепторы, запускающие рефлекторные механизмы аритмии [30]. Наблюдательные исследования показывают, что не симптомы ГЭРБ в целом, а именно эндоскопически подтвержденный эзофагит связан с повышенным риском ФП и может провоцировать аритмию [30].

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ

Ингибиторы протонной помпы показаны при широком спектре заболеваний, связанных с повышенной кислотностью, таких как ГЭРБ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в составе схем эрадикации инфекции хеликобактер пилори (*H. pylori*). Все ИПП имеют одинаковый механизм действия, но при этом и свои фармакокинетические особенности [35]. Ингибиторы протонной помпы блокируют секрецию соляной кислоты, подавляя работу протонного насоса, находящегося в париетальных клетках желудка. Хотя механизм их действия схож, все ИПП имеют несколько разные участки связывания с Н-К-АТФазой [36]. Было установлено, что более длительное поддержание среднего внутрижелудочного pH более 3 или 4 имеет решающее значение для лечения кислотозависимых заболеваний и эрадикации инфекции *H. pylori* [37].

ИПП отличаются между собой особенностями трансформации неактивной молекулы в активную при разных значениях pH, что отражается на их селективности и, вероятно, безопасности [35]. Кроме того, все ИПП имеют разные периоды полувыведения: 24 ч – у омепразола и 46 ч – после приема пантопразола, что сказывается на стабильности блокады выработки соляной кислоты, а следовательно, и на антисекреторном эффекте [36]. Пантопразол – широко назначаемый ингибитор протонной помпы, достигает максимальной

концентрация в плазме крови через 2–4 ч, а его биодоступность составляет около 77% [38]. Пантопразол в дозе 40 мг демонстрировал значительно более высокий дневной и 24-часовой уровень внутрижелудочного pH в сравнении с омепразолом [36]. Применение ИПП является наиболее эффективным методом лечения как симптомов ГЭРБ, так и эрозивного эзофагита. Поддерживающую терапию на основе ИПП следует назначать пациентам с персистирующими симптомами ГЭРБ после завершения их курсового приема [39]. При приеме пантопразола в суточной дозе 40 мг показаны хорошие показатели заживления эрозий пищевода у пациентов с ГЭРБ [36].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИПП

Хорошо известно, что семейство ферментов цитохрома P450 (CYP450) играет важную роль в метаболизме примерно 70–80% используемых в настоящее время лекарственных препаратов [40]. Было установлено, что генетический полиморфизм этих ферментов может оказывать значительное влияние на метаболизм некоторых из лекарственных препаратов, что приводит не только к различной выраженности фармакологического эффекта конкретного препарата, но и к различным межлекарственным взаимодействиям и даже различным побочным эффектам у пациентов [41].

Несмотря на то что ИПП метаболизируются обеими изоформами фермента CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4), большинство исследований посвящены только изоформе CYP2C19, поскольку это основной фермент, участвующий в метаболизме препаратов этого класса [42]. CYP2C19 является основным ферментом в метаболизме ИПП, включая пантопразол. Этот фермент также участвует в метаболизме других классов лекарственных средств, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бензодиазепины, антитромбоцитарные препараты (например, клопидогрел), противогрибковые препараты и др. [42]. Исследования показали, что одновременное применение клопидогрела и омепразола снижает антитромбоцитарный эффект клопидогрела, поскольку омепразол ингибирует фермент CYP450 2C19, который также превращает клопидогрел в его активный метаболит [43]. Наименьшее влияние на фермент CYP2C19 оказывает пантопразол, что минимизирует риски межлекарственного взаимодействия при совместном назначении с другими лекарственными препаратами [44]. Преобладающее число исследований подтверждают, что лица, принимающие ИПП, с большей вероятностью будут лучше реагировать на терапию пантопразолом как с позиции клинической эффективности, так и безопасности [44].

На сегодняшний день вопросы безопасности терапии ИПП, особенно у коморбидных пациентов, являются актуальной проблемой, особенно при длительном применении. Основные оценки безопасности при длительном применении ИПП были проведены в исследованиях продолжительностью до 10 лет [45, 46]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось, что в течение 5–12 лет непрерывной терапии ИПП не возникало серьезных проблем с безопасностью, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы [46]. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 17 598 человек со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваниями периферических артерий, которые получали антиагреганты и антикоагулянты, были случайным образом распределены в группы, которые получали пантопразол (40 мг в день, n = 8 791), с целью профилактики эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны или плацебо (n = 8 807) [47]. Оценивалась безопасность терапии пантопразолом при длительном приеме. Участники также были случайным образом распределены в группы, которые получали ривароксабан (2,5 мг два раза в день) с аспирином (100 мг один раз в день), ривароксабан (5 мг два раза в день) или только аспирин (100 мг). Собирали данные о развитии пневмонии, кишечных инфекциях, переломах, атрофии слизистой оболочки желудка, хронической болезни почек, сахарном диабете, хронической обструктивной болезни легких, деменции, сердечно-сосудистых заболеваниях, раке, госпитализациях и смертности от всех причин каждые 6 мес. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 3,01 года [47]. В результате не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших пантопразол и плацебо, в отношении побочных эффектов [47].

Как показано в рамках одноцентрового комбинированного исследования, ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет приема при тяжелых кислотно-пептических заболеваниях была высокоэффективной и хорошо переносилась, при этом не было выявлено проблем с безопасностью терапии [45]. Оценка безопасности проводилась с использованием эндоскопических методов, клинического обследования, клинических лабораторных исследований, определения уровня гастрина в сыворотке крови, гистологического исследования слизистой оболочки желудка и количественного определения эндокринных клеток слизистой оболочки у 142 пациентов, получавших поддерживающее лечение пантопразолом в суточной дозе 40–160 мг [45]. Умеренная гипергастринемия не сопровождалась клинически значимыми изменениями слизистой оболочки желудка на протяжении всего периода терапии пантопразолом. Длительный прием пантопразола не повышает риск развития злокачественных новообразований. Таким образом, исследование показало, что ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом в течение 15 лет эффективна, хорошо переносится и не вызывает опасений с точки зрения безопасности [45].

В Российской Федерации одним из лекарственных средств на основе пантопразола является препарат под торговым наименованием «Панум»; регистрационное удостоверение принадлежит индийской компании ЮНИК.

Согласно официальной инструкции на препарат, показаниями к применению являются: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивный гастрит; ГЭРБ; рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера – Эллисона, стрессовые язвы ЖКТ. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни суточная доза составляет 40 мг однократно, возможно увеличение дозы до 80 мг/сут. В схемах поддерживающей терапии ГЭРБ суточная доза препарата Панум®, как правило, составляет 20 мг однократно. При комбинированной эрадикационной антихеликобактерной терапии у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки препарат назначается по 40 мг 2 р/сут в комбинации с антибактериальными препаратами[3]. Эффективность и безопасность препарата Панум® у пациентов с ГЭРБ и другой гастроэнтерологической патологией продемонстрирована в ряде российских исследований. Препарат Панум® выпускается в виде таблетированной формы – таблетки (40 и 20 мг), покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

[3] https://www.vidal.ru/drugs/panum__17985?ysclid=mbc9bcwqqy938017773.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ИПП занимают лидирующие позиции в лечении кислотозависимых заболеваний, и ГЭРБ в частности. Учитывая различные клинические формы ГЭРБ, возраст пациента и наличие сопутствующей патологии, в приоритете остаются представители ИПП, обладающие стабильным и длительным кислотоподавляющим эффектом, а также с отсутствием риска межлекарственного взаимодействия и нежелательных эффектов при длительном приеме.

Поступила / Received 28.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med*. 2018;115(3):214–218. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228725/.
2. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):3–14. https://doi.org/10.1111/nyas.14501.
3. Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Маев ИВ, Драпкина ОМ, Ливзан МА, Мартынов АИ и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(5):111–135. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.
Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Maev IV, Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI et al. Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, Scientific Community for Human Microbiome Research). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(5):111–135. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.
4. Маев ИВ, Юренев ГЛ, Бурков СГ, Сергеева ТА. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2006;(2):22–27. Режим доступа: https://gastroscan.ru/literature/authors/1697.
Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG, Sergeeva TA. Bronchopulmonary and oropharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2006;(2):22–27. (In Russ.) Available at: https://gastroscan.ru/literature/authors/1697.
5. Абдулманапова ДН, Чамсутдинов НУ. Бронхолегочные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(2):17. Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=8611.
Abdulmanapova DN, Chamsutdinov NU. Bronchopulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease: pathogenesis, clinical and diagnostic. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;(2):17. (In Russ.) Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=8611.
6. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47–55. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640.
7. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(4):16250. https://doi.org/10.20452/pamw.16250.
8. Perotin JM, Wheway G, Tariq K, Azim A, Ridley Robert A, Ward JA et al. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2101634. Published 2022 Aug 4. https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2021.
9. Brew BK, Almqvist C, Lundholm C, Andreasson A, Lehto K, Talley NJ, Gong T. Comorbidity of atopic diseases and gastro-oesophageal reflux: evidence of a shared cause. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(7):868–877. https://doi.org/10.1111/cea.14106.
10. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respir Med*. 2019;151:43–48. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.001.
11. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med*. 2011;105(10):1531–1536. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.009.
12. Shimizu Y, Dobashi K, Kusano M, Mori M. Different gastoroesophageal reflux symptoms of middle-aged to elderly asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;50(2):169–175. https://doi.org/10.3164/jcbn.11-75.
13. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:51. https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-51.
14. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269.
15. Kamble NL, Khan NA, Kumar N, Nayak HK, Daga MK. Study of gastro-oesophageal reflux disease in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease in India. *Respirology*. 2013;18(3):463–467. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02285.x.
16. Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest*. 2010;137(2):326–332. https://doi.org/10.1378/chest.09-0482.
17. Gross RD, Atwood CW Jr, Ross SB, Olszewski JW, Eichhorn KA. The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):559–565. https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1139OC.
18. Ward C, Forrest IA, Brownlee IA, Johnson GE, Murphy DM, Pearson JP et al. Pepsin like activity in bronchoalveolar lavage fluid is suggestive of gastric aspiration in lung allografts. *Thorax*. 2005;60(10):872–874. https://doi.org/10.1136/thx.2004.036426.
19. Timms C, Thomas PS, Yates DH. Detection of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in patients with obstructive lung disease using exhaled breath profiling. *J Breath Res*. 2012;6(1):016003. https://doi.org/10.1088/1752-7155/6/1/016003.
20. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):837–842. https://doi.org/10.1097/00042737-200012080-00002.

21. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):470–480. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03901.x.
22. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1935–1949. https://doi.org/10.2147/COPD.S77562.
23. Jung HK, Choung RS, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):22–29. https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.22.
24. Linz D, Hohl M, Nickel A, Mahfoud F, Wagner M, Ewen S et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2013;62(4):767–774. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01728.
25. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol*. 2004;39(9):815–820. https://doi.org/10.1007/s00535-004-1416-8.
26. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine*. 2016;95(27):e4089. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004089.
27. Teragawa H, Oshita C, Ueda T. History of gastroesophageal reflux disease in patients with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2019;34(10):1631–1638. https://doi.org/10.1007/s00380-019-01413-1.
28. Castell DO. Chest pain of undetermined origin: overview of pathophysiology. *Am J Med*. 1992;92(5A):2S–4S. https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)80049-6.
29. Oparin A, Vnukova A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease. *Acta Clin Croat*. 2017;56(4):635–639. https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.04.08.
30. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace*. 2017;19(1):16–20. https://doi.org/10.1093/europace/euw092.
31. Schäfer A, Bauersachs J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6(1):52–60. https://doi.org/10.2174/157016108783331295.
32. Khomenko L, Vnukova A, Dvoiashkina Y. Features of endothelial dysfunction in elderly persons with coronary heart disease and concomitant gastroesophageal reflux disease. *Georgian Med News*. 2019;(287):78–82. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958293/.
33. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease?. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1):S38–S43. https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11.
34. Gillinov AM, Rice TW. Prandial atrial fibrillation: off-pump pulmonary vein isolation with hiatal hernia repair. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1836–1838. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)01434-6.
35. Бордин ДС. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(2):53–58. Режим доступа: https://gastroscan.ru/literature/authors/4602. Bordin DS. How to select a proton pump inhibitor to a patient with GERD? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(2):53–58. (In Russ.) Available at: https://gastroscan.ru/literature/authors/4602.
36. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(6):528–534. https://doi.org/10.1007/s11894-008-0098-4.
37. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to Helicobacter pylori eradication by triple therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):317–323. https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00508.x.
38. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447–460. https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835.
39. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–329. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444.
40. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–141. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
41. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82562. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082562.
42. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):89–295. https://doi.org/10.1080/03602530902843483.
43. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):256–260. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.064.
44. Jonaitis P, Jonaitis L, Kupcinskas J. Role of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 2C19 in Pantoprazole Metabolism and Pantoprazole-based *Helicobacter pylori* Eradication Regimens. *Curr Drug Metab*. 2020;21(11):830–837. https://doi.org/10.2174/1389200221666200514081442.
45. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):37–47. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x.
46. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1162–1174. https://doi.org/10.1111/apt.13194.
47. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682–691.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина**
Написание текста – **Г.Б. Селиванова**
Сбор и обработка материала – **Г.Б. Селиванова**
Обзор литературы – **Г.Б. Селиванова**
Анализ материала – **Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина**
Редактирование – **Г.Б. Селиванова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina B. Selivanova, Nataliya G. Poteshkina**
Study concept and design – **Galina B. Selivanova**
Text development – **Galina B. Selivanova**
Collection and processing of material – **Galina B. Selivanova**
Literature review – **Galina B. Selivanova**
Material analysis – **Galina B. Selivanova, Nataliya G. Poteshkina**
Editing – **Galina B. Selivanova**
Approval of the final version of the article – **Galina B. Selivanova, Nataliya G. Poteshkina**

Информация об авторах:

Селиванова Галина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей терапии Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; galina.selivanova@rambler.ru

Потешкина Наталия Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей терапии Института непрерывного образования и профессионального развития, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор Университетской клиники общей терапии, Городская клиническая больница №52; 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3; nat-pa@yandex.ru

Information about the authors:

Galina B. Selivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of General Therapy at the Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; galina.selivanova@rambler.ru

Nataliya G. Poteshkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Therapy at the Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director of the University General Therapy Clinic, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russia; nat-pa@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-211

Обзорная статья / Review article

Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор)

М.В. Маевская[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, mvmaevskaya@me.com

С.В. Оковитый[2,3], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

В.А. Приходько[2], https://orcid.org/0000-0002-4690-1811, veronika.prihodko@pharminnotech.com

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

[2] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

[3] Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А

Резюме

В обзоре проанализированы доклинические и клинические исследования тиотриазолина при заболеваниях печени, сердца и их сочетании и показаны наиболее перспективные для дальнейших исследований области его применения. Тиотриазолин, или морфолиния тиазотат (морфолин-4-ия 2-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-илсульфанил) ацетат) – органическая соль, производное гетероциклов морфолина (тетрагидро-1,4-оксазина) и 1,2,4-триазола, обладает способностью уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс, что дало основания для его широкого клинического применения. Способность тиотриазолина подавлять продукцию нитротирозина и пероксинитрита актуальна как для заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и для заболеваний печени. Ряд работ демонстрируют эффективность тиотриазолина в лечении заболеваний сердца за счет его способности уменьшать эндотелиальную дисфункцию и улучшать гемодинамику в миокарде. Эти свойства продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах как для пациентов с хронической ишемией сердца, так и для пациентов с острым коронарным синдромом. Интересные данные о применении тиотриазолина получены у пациентов с неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени, для которых основным коморбидным состоянием служит атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы с развитием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. Причина лежит в инсулинорезистентности, хроническом воспалении, дислипидемии. Тиотриазолин способен улучшить микроциркуляцию в печени и сердце, уменьшить окислительный стресс и снизить воспаление. По результатам клинических исследований он приводил к уменьшению клинических симптомов заболевания, положительной динамике со стороны печеночных тестов, улучшал физическое функционирование пациентов. В обзоре также представлена информация о применении тиотриазолина в лечении кардио- и гепатотоксичности у пациентов на фоне противоопухолевого и противотуберкулезного лечения. Применение тиотриазолина в ряде случаев помогало продолжить и успешно завершить начатое лечение, что косвенно вносит вклад в прогноз пациента. В заключение показаны ограничения проведенных исследований и области для дальнейшего изучения препарата в современных условиях.

Ключевые слова: оксидативный стресс, нитрозативный стресс, ишемическая болезнь сердца, функция эндотелия, ось печень – сердце, неинфекционные заболевания печени, терапия сопровождения онкологических заболеваний, противотуберкулезное лечение, гепатотоксичность, кардиотоксичность

Для цитирования: Маевская МВ, Оковитый СВ, Приходько ВА. Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). *Медицинский совет*. 2025;19(8):64–71. https://doi.org/10.21518/ms2025-211.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morpholinium thiazotati in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review)

Marina V. Maevskaya[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-8913-140X, mvmaevskaya@me.com

Sergey V. Okovityi[2,3], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, sergey.okovity@pharminnotech.com

Veronika A. Prikhodko[2], https://orcid.org/0000-0002-4690-1811, veronika.prihodko@pharminnotech.com

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

[2] Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia

[3] Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

© Маевская МВ, Оковитый СВ, Приходько ВА, 2025

Abstract
The review analyzes preclinical and clinical studies of thiotriazoline in liver and heart diseases, and their combination, highlighting the most promising areas for further research. Thiotriazoline (morpholinium thiazotate, morpholine-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)acetate) is an organic salt derived from heterocycles of morpholine (tetrahydro-1,4-oxazine) and 1,2,4-triazole. It has the ability to reduce oxidative and nitrosative stress, justifying its broad clinical use. The capacity of thiotriazoline to suppress nitrotyrosine and peroxynitrite production is relevant for both cardiovascular diseases and liver diseases. Several studies demonstrate its efficacy in treating heart conditions by improving endothelial dysfunction and enhancing myocardial hemodynamics. These properties have been confirmed in randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses, including patients with chronic coronary artery disease and acute coronary syndrome. Notably, thiotriazoline has shown promising results in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic fatty liver disease (AFLD), where atherosclerotic cardiovascular disease (e.g., hypertension, ischemic heart disease, heart failure) is a major comorbidity. The underlying mechanisms include insulin resistance, chronic inflammation, and dyslipidemia. Thiotriazoline improves microcirculation in the liver and heart, reduces oxidative stress, and mitigates inflammation. Clinical trials report symptom relief, improved liver function tests, and enhanced physical functioning in these patients. The review also discusses thiotriazoline's role in managing cardio- and hepatotoxicity induced by chemotherapy and anti-tuberculosis treatment. In some cases, its use allowed patients to continue and complete therapy, indirectly improving prognosis. Finally, the review outlines limitations of existing studies and identifies key areas for future research on thiotriazoline in modern clinical practice.

Keywords: oxidative stress, nitrosative stress, hemodynamics, coronary heart disease, endothelial function, hepato-cardiac axis, non-infectious liver diseases, supportive therapy in oncology, anti-tuberculosis treatment, hepatotoxicity, cardiotoxicity

For citation: Maevskaya MV, Okovityi SV, Prikhodko VA. Morpholinium thiazotati in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review). *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):64–71. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-211.

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

ВВЕДЕНИЕ

В основе жизнедеятельности клеток человеческого организма в физиологических условиях лежат такие универсальные процессы, как регенерация и восстановление, аутофагия и апоптоз и т.д. При патологических состояниях они нарушаются с развитием дисбаланса из-за оксидативного и нитрозативного стресса, воспаления и избыточного фиброгенеза. В целом ряде случаев это дает объяснение системности повреждения при таких заболеваниях, как алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственных поражениях органов и тканей. Помимо устранения этиологических факторов заболеваний, воздействие на элементы их патогенеза фармакологическими средствами с потенциалом регуляции универсальных клеточных процессов дает основания для более быстрого и эффективного разрешения проблемы. Морфолиния тиазотат (тиотриазолин) обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, благодаря которым успешно использовался в лечении заболеваний сердца, печени и их сочетанного повреждения.

Цель описательного (нарративного) обзора – проанализировать доклинические и клинические исследования тиотриазолина при заболеваниях печени, сердца и их сочетании и определить наиболее перспективные для дальнейших исследований области его применения.

Для достижения поставленной цели были подобраны ключевые слова на русском и английском языках в целях проведения литературного поиска: тиотриазолин или морфолиния тиазотат и хронические диффузные заболевания печени, или заболевания печени, или печень, или алкогольная болезнь печени, или лекарственные поражения печени, или гепатотоксичность, или гепатит, или цирроз, или хронический вирусный гепатит, или фиброз печени, или неалкогольная жировая болезнь печени, или метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, или ишемическая болезнь сердца и печень, или метаболические заболевания печени, или метаболические нарушения, или метаболическая дисфункция, или стеатоз, или метаболическая терапия, или гепатопротектор, или кардиопротектор, или антиоксидант, или коморбидность, или печень и заболевания сердца, или печень и сердечно-сосудистая система, или печень и ишемическая болезнь сердца [thyotriazoline or morpholinium thiazonate and chronic diffuse liver diseases or liver diseases or liver or alcoholic liver disease or drug-induced liver damage or hepatotoxicity or hepatitis or cirrhosis or chronic viral hepatitis or liver fibrosis or non-alcoholic fatty liver disease or metabolic-associated fatty liver disease or coronary heart disease and liver or metabolic liver diseases or metabolic disorders or metabolic dysfunction or steatosis or metabolic therapy or hepatoprotector or cardioprotector or antioxidant or comorbidity or liver and heart disease or liver and cardiovascular system or liver and coronary heart disease]. Литературный поиск проводился на русском и английском языках по каталогам: ЦНМБ Сеченовского университета (RusMed), eLibrary, PubMed, Medline, CochraneLibrary, Web of Science, выполнен поиск по ClinicalTrials.gov (международная система регистрации исследований).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные свойства и эффекты морфолиния тиазотата

Морфолиния тиазотат (морфолин-4-ия 2-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетат), или тиотриазолин, – органическая соль, производное гетероциклов морфолина (тетрагидро-1,4-оксазина) и 1,2,4-триазола. Последний относят к наиболее значимым азотсодержащим компонентам в области медицинской химии благодаря его разнообразным биологическим качествам, включая

противоопухолевую (линии раковых клеток молочной железы, поджелудочной железы, меланомы) [1], антибактериальную, противовирусную, противогрибковую, противотуберкулезную активность, антиоксидантные и противовоспалительные свойства [2, 3].

Фармакологической активностью в молекуле тиотриазолина обладает анионный компонент соединения – тиазотная (тиазотовая) кислота. Особую важность в ее структуре имеет тиоэфирный фрагмент, выступающий в роли восстановителя и акцептора электронов от активных форм кислорода и азота (АФКА), переходящий при этом в сульфинильную группу с образованием соответствующего сульфоксида [4].

В экспериментах *in vitro* морфолиния тиазотат в диапазоне концентраций 10^{-5}-10^{-7} моль/л значимо снижал концентрацию таких АФКА, как супероксид-радикал и пероксинитрит [5]. За счет высокой реакционной способности тиоэфирного фрагмента морфолиния тиазотат конкурирует за восстановление АФКА с тиольными группами метиониновых и цистеиновых остатков белков, предупреждая их необратимую окислительную модификацию. Включение препарата в антирадикальные реакции позволяет замедлить расход эндогенных антиоксидантов, таких как α-токоферол, а также сохранить активность важнейших ферментов [4]. Так, применение морфолиния тиазотата в экспериментах предотвращало окисление и утрату функции регуляторных доменов Na^+/K^+-АТФ-азы, а также окислительную трансформацию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [5]. Посредством вышеописанного механизма препарат препятствует окислению в том числе тиоредоксина-1 – цистеинсодержащей оксидоредуктазы (тиолдисульфидредуктазы), участвующей в регуляции активности NF-κB, что дает основание для его применения в лечении воспалительных заболеваний [6, 7]. Кроме этого, окисленные тиоредоксины принимают участие в запуске апоптоза клетки по внутреннему пути митоген-активируемой протеинкиназы-5 (MAPK5/ASK1) [8].

Важной особенностью морфолиния тиазотата является эндотелиопротективный эффект. В эксперименте на модели внутриутробной гипоксии он сдвигал баланс между изоформами NO-синтазы от индуцибельной в сторону эндотелиальной, что сопровождалось снижением накопления нитротирозина (3-нитротирозина) и повышением уровней метаболитов NO в миокарде [9]. Аналогичные данные были получены в исследовании на изолированных артериях крыс с использованием модели гипоксии *ex vivo* [3, 10].

При заболеваниях печени нитротирозин, участвующий в развитии воспаления, играет особую роль. Связь между экспрессией индуцибельной NO-синтазы, внутрипеченочным количеством нитротирозина и гистологической активностью заболевания была показана у пациентов с вирусным гепатитом [11], аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным холангитом [12]. Соответственно, способность морфолиния тиазотата уменьшать продукцию нитротирозина актуальна как для заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и для заболеваний печени.

В условиях ишемии препарат усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза и эффективно корректирует дисбаланс в системе адениновых макроэргических нуклеотидов (АТФ-АДФ-АМФ) [3].

Клиническая эффективность и безопасность морфолиния тиазотата активно изучалась в ряде клинических исследований у пациентов с заболеваниями сердца на протяжении последних десятилетий.

Заболевания сердца

С 2008 по 2010 г. проводилось двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах на базе 11 центров с включением 295 пациентов с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения, II–III функциональный класс (ФК). Все пациенты получали терапию согласно разработанным в тот период стандартам (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, нитроглицерин, статины). Кроме того, всем пациентам, в соответствии со схемой рандомизации, назначали морфолиния тиазотат или плацебо по 2 табл. 3 раза в день (600 мг/сут) в течение 30 дней. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимую эффективность препарата в сравнении с плацебо по следующим критериям: увеличение продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST ⩾ 1 мм или ангинальной боли при выполнении тредмил-теста по сравнению с исходными данными ($p = 0{,}007$), уменьшение приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю ($p = 0{,}028$) [5].

В 2015 г. были опубликованы результаты международного сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования, в котором оценивали антиангинальную противоишемическую эффективность и безопасность триметазидина (60 мг/сут) и морфолиния тиазотата (600 мг/сут) у симптоматических больных с хронической ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией согласно современной терминологии), получающих терапию препаратами первого класса. В исследовании оценивалась эффективность обоих препаратов по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении велоэргометрии; количеству приступов стенокардии и количеству принимаемых таблеток нитроглицерина. Оба препарата показали свою сопоставимую клиническую эффективность, повысив толерантность к физической нагрузке и сократив потребность в нитратах [13]. Эти данные подтверждаются и в других исследованиях, которые выполнены на пациентах с сердечно-сосудистой патологией, преимущественно – ИБС [14–17].

В 2015 г. был проведен метаанализ клинических исследований препарата. После тщательного отбора источников в него были включены 9 рандомизированных контролированных исследований, общее количество пациентов 918 – взрослые мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II–III ФК». Морфолиния тиазотат дополнительно к базовой терапии принимали 562 пациента. Оценивались следующие критерии: изменение продолжительности физической нагрузки, оцененное при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия), изменение параметров суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, изменение количества приступов стенокардии за

неделю и количества принятых для купирования приступов стенокардии таблеток (доз) нитроглицерина.

Результаты исследования показали, что использование морфолиния тиазотата парентерально и перорально курсами от 14 дней увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает частоту и длительность эпизодов ишемии миокарда, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов для их купирования [18].

Определенный интерес представляют исследования на пациентах с острым инфарктом миокарда (ОИМ), то есть – в условиях не только хронической, но и острой ишемии. В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 100 пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST добавление препарата (100 мг в/в 3 р/д × 7 д, затем 100 мг в/м 2 р/д × 7 д) значимо снижало суммарную суточную продолжительность эпизодов ишемии миокарда, частоту желудочковых аритмий, уменьшало конечный систолический объем (КСО) левого желудочка, увеличивало фракцию выброса (ФВ) и значения ударного индекса, а также повышало общую эффективность лечения по сравнению с базисной терапией [19]. Эти результаты подтверждены в метаанализе 7 проспективных клинических исследований с наличием контрольной группы, включивших суммарно 495 пациентов с острым коронарным синдромом [20].

Выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией морфолиния тиазотат существенно улучшает гемодинамику в миокарде, глазах, головном мозге, почках, что, предположительно, в значительной мере связано с улучшением функционального состояния эндотелия [21].

Заболевания печени

Неинфекционные заболевания печени представляют серьезную проблему в современном мире и в нашей стране, среди них высокой распространенностью характеризуются неалкогольная (метаболически-ассоциированная) жировая болезнь печени и алкогольная болезнь печени (АБП). Это делает поиск препаратов, которые оказывают влияние на ключевые звенья патогенеза этих заболеваний, очень актуальным. Морфолиния тиазотат изучался в ряде клинических исследований, анализ которых в современных условиях также заслуживает внимания.

В одноцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование А.В. Ткачева и др. [22] по оценке эффективности препарата Тиотриазолин у больных острым алкогольным гепатитом было включено 67 больных, которых случайным образом разделили на 2 группы: основную и сравнения. Часть пациентов получала преднизолон в дозе 40 мг в сут. и сопутствующую терапию. Основная группа получала ступенчатую терапию морфолиния тиазотатом, группа сравнения – другие гепатотропные средства (адеметионин, урсодезоксихолевую кислоту, фосфолипиды).

По результатам исследования показано статистически значимое клиническое улучшение у пациентов в группе морфолиния тиазотата и статистически значимая положительная лабораторная динамика по таким параметрам, как общий билирубин (21-й день лечения) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). К сожалению, в этой работе не указано, как проводилась рандомизация, упоминается случайная выборка. Не все пациенты соответствовали критериям острого алкогольного гепатита, что говорит о разнородности группы и делает результат работы несколько размытым. Ответ на терапию глюкокортикоидами на 7-й день лечения с применением индекса Лилль не проводился, анализ осложнений и краткосрочной летальности не был отражен. В итоге вклад исследуемого препарата оказался не вычленен.

В исследование Е.В. Голововой и др. [23] было включено 35 больных с АБП, среди которых стадия цирроза печени была установлена у 29 человек, стадия гепатита – у 6. Компенсированный цирроз печени (класс А по шкале Чайлд – Пью) определялся в 14 случаях, декомпенсированный (классы В и С) – у 15 пациентов. Динамика клинических симптомов и лабораторных показателей оценивалась после завершения внутривенного (1-й этап лечения), далее – перорального введения препарата (2-й этап лечения) в сравнении с исходными данными. Контрольная группа не предполагалась.

По окончании 1-го этапа лечения отмечена положительная динамика в уровне сывороточных трансаминаз (статистически значимо – для аспартатаминотрансферазы (АСТ)), общего билирубина, альбумина. Эта тенденция сохранялась к окончанию 2-го этапа лечения. Произошло улучшение общего самочувствия пациентов.

Анализ количества осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, их динамики, краткосрочной и долгосрочной выживаемости не проводился, что относится к ограничениям исследования.

Еще одна публикация посвящена проблеме лечения алкогольной болезни печени у пациентов с абстинентным синдромом [24]. В исследовании была оценена терапевтическая эффективность комплексной терапии пациентов с алкогольным гепатитом с включением морфолиния тиазотата. Показано, что препарат существенно влияет на клиническое течение алкогольного гепатита, что проявляется быстрым купированием астенического синдрома, исчезновением кожного зуда, разрешением желтухи. Также он оказывает положительное влияние на процессы биосинтеза белка, что характеризуется восстановлением показателей общего белка и альбумина в крови.

Анализ исследований эффективности морфолиния тиазотата в лечении НАЖБП необходимо начать с понятия ось «печень – сердце». В современных условиях это очень актуально, поскольку четко доказана ассоциация между здоровьем сердечно-сосудистой системы и печени. Изначально понятие ось «печень – сердце» использовалось для пациентов с циррозом печени, у которых формировалась «цирротическая кардиомиопатия», характеризующаяся нарушением систолического ответа на стресс, диастолическим нарушением покоя и удлинением интервала QT. С появлением новых возможностей для изучения сердца и печени с помощью метода магнитного резонанса было показано, что при циррозе печени развивается диффузный фиброз миокарда, обратимый на фоне трансплантации печени. Далее ось «печень – сердце» нашла отражение в новой номенклатуре жировой болезни печени [25], более того, стали понятны патогенетические пути повреждения печени и сердечно-сосудистой системы вследствие

метаболической дисфункции, употребления умеренных количеств алкоголя и сочетания этих двух факторов. Известно, что осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы – основная причина смерти пациентов с НАЖБП.

Эффективность морфолиния тиазотата изучалась у 60 пациентов с НАЖБП. Из них 28 пациентов имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз), 56 человек страдали сахарным диабетом, 41 пациент имел ожирение [26]. В условиях стационара пациенты получали препарат в дозе 100 мг внутривенно капельно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 3 раза в сут. в течение 2 нед. Всем больным проводились оценка клинического и биохимического анализов крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование, оценка степени фиброза печени методом эластометрии до и после курса терапии.

Морфолиния тиазотат продемонстрировал клиническую эффективность, что проявилось уменьшением общей слабости, повышением работоспособности и концентрации внимания, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты ангинозных приступов у пациентов с ИБС. Препарат уменьшал значения АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы и продемонстрировал тенденцию в снижении общего холестерина и триглицеридов [26].

В мультицентровой наблюдательной программе ТРИГОН («ТРИ Главных Объекта Наблюдения») [27] изучалась эффективность морфолиния тиазотата в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 60 дней у 30 пациентов старше 45 лет с НАЖБП в аспекте его влияния на параметры печени и сердечно-сосудистой системы. Оценивались клинические симптомы, качество жизни (опросник SF-36), рутинные лабораторные параметры клинического и биохимического анализов крови, СРБ, липидный профиль, ^{13}C-метацитиновый дыхательный тест. В качестве предикторов ССЗ изучалась толщина комплекса интима-медиа, толщина эпикардиального жира, длина комплекса QT, показатели ремоделирования миокарда и т.д.

В результате исследования продемонстрировано позитивное влияние тиотриазолина на клинические симптомы и качество жизни пациентов, уменьшение уровней лабораторных показателей (тестов печеночной панели). При этом сами авторы отмечают тот факт, что уменьшение их значений произошло в пределах нормальных величин, поскольку включенные в исследование пациенты, вероятно, имели такой фенотип заболевания, как стеатоз с отсутствием признаков как воспаления, так и фиброза. Также у пациентов улучшились параметры, отражающие функцию сердца, липидного спектра и, соответственно, значение индекса FLI (Fatty Liver Index).

Ограничениями этого исследования являются недостаточный анализ выборки по фенотипам НАЖБП – даже с применением неинвазивной диагностики можно выделить пациентов с вероятным диагнозом стеатогепатита и оценить вклад морфолиния тиазотата в его течение и прогноз. Отсутствие влияния препарата на фиброз вполне закономерно вследствие короткого периода наблюдения за пациентами, соответственно, включать данный параметр в критерий эффективности в рамках коротких по продолжительности (менее 6 мес.) исследований не рационально. Не применялись шкалы для оценки риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний и влияния тиотриазолина на этот фактор. Авторы сообщают об уменьшении диспепсического и болевого синдрома у пациентов с НАЖБП на фоне приема тиотриазолина к 30-му дню лечения, однако, ни болевой, ни диспептический синдром не характерны для НАЖБП и обусловлены, вероятно, сопутствующими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Интересно бы было проанализировать эту составляющую и понять, каким образом тиотриазолин привел к разрешению этих симптомов и с чем они были связаны.

Большой интерес представляет применение морфолиния тиазотата в качестве терапии сопровождения онкологических пациентов, которые получают противоопухолевое лечение препаратами с потенциалом кардио- и гепатотоксичности, например, антрациклинами, ингибиторами ароматазы. В работе А.В. Кольцова и В.В. Тыренко [28] изучалось кардиопротективное действие морфолиния тиазотата у 50 пациентов с неходжкинскими лимфомами. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (27 пациентов) получала стандартную химиотерапию, 2-я группа (23 пациента) дополнительно получала исследуемый препарат. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин) и R-CHOP (CHOP + ритуксимаб), всего 8 циклов. Контроль за состоянием сердца проводился по таким параметрам, как уровень тропонина I и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), электрокардиография, эхокардиография; качество жизни оценивалось по вопроснику SF-36. Анализ результатов исследования показал статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по таким показателям, как степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корригированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка). Ряд параметров не имел отличий в сравниваемых группах, к ним относятся частота сердечных сокращений, лабораторные маркеры (уровень лейкоцитов, лактатдегидрогеназа), электрокардиографический показатель – интервал R-R, а также QT, эхокардиографические показатели (конечный диастолический объем, объем левого предсердия). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата, что дает возможность предотвратить или замедлить события, которые приводят к сердечно-сосудистой недостаточности у данной категории пациентов. Статистически значимое уменьшение сывороточных трансаминаз в группе лечения морфолиния тиазотатом говорит об уменьшении гепатотоксичности препаратов в применяемых противоопухолевых схемах.

Для коррекции лекарственной токсичности морфолиния тиазотат применялся в поддерживающей терапии у 60 пациентов с туберкулезом легких, которые получали специфическую терапию [29]. На момент включения в исследование

и через 2 мес. терапии помимо рутинного клинико-лабораторно-инструментального обследования у пациентов изучали концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-а, ИФ-γ, показатели свободно-радикального окисления (миелопероксидаза), антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза в эритроцитах). Все пациенты на момент начала исследования имели нормальные сывороточные трансаминазы. Через 2 мес. от начала лечения у больных основной группы отмечался нормальный уровень сывороточных трансаминаз в отличие от группы сравнения, в которой у каждого третьего пациента эти параметры были выше нормы (33,3 ± 8,6%). У 13,3 ± 6,2% больных группы сравнения также отмечалось повышение уровня прямого билирубина. Эти отклонения привели к прерыванию противотуберкулезной терапии. Можно сделать вывод, что добавление морфолиния тиазотата в схемы противотуберкулезного лечения дает возможность провести его в полном объеме и минимизировать гепатотоксичность.

При этом следует отметить, что ряд публикаций, содержащих рекомендации по применению тиотриазолина и других препаратов гепатотропного действия, не имеют под собой необходимой доказательной базы и не соответствуют международным стандартам ведения пациентов с указанной патологией[1] [30–32]. Современные принципы ведения пациентов с острой / хронической печеночной недостаточностью или инфарктом миокарда не предполагают применения препаратов «класса гепатопротекторов» ввиду отсутствия влияния на продолжительность жизни этих пациентов или уменьшения риска развития у них жизнеугрожающих осложнений.

Большой интерес представляют последние публикации с применением методов визуальной диагностики (в частности, МРТ) для изучения оси «печень – сердце», в которых получены данные о связи между фиброзом печени и ремоделированием левого желудочка, что реализуется через рецептор 2-го типа интерлейкина-1 и соответствующий сигнальный путь [33, 34]. Это актуально для дальнейших проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Свойства морфолиния тиазотата требуют дальнейшего изучения. В современных условиях понимания системности проявлений наиболее частых форм жировой болезни печени (НАЖБП, Мет-АБП и АБП) с практически обязательным вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, возможностей визуальной диагностики (различные режимы МРТ) представляется рациональным проведение исследования эффективности воздействия препарата у пациентов с НАЖБП, АБП и Мет-АБП на параметры печени (фракция жира, железо, фиброз) и сердца (ремоделирование левого желудочка, жесткость аорты). В основу можно положить те работы, где эта связь четко обозначена.

Проведенные исследования дают основания продолжить изучение эффективности препарата у пациентов с лекарственными реакциями в онкологии при проведении пациентам противоопухолевого лечения с фокусом на кардио- и гепатотоксичность, у пациентов в период противотуберкулезной терапии, у лиц с ишемическим повреждением печени и сердца. Клинические исследования целесообразно планировать с применением современных методов неинвазивной визуальной диагностики и прогностических индексов.

Необходимо обратить внимание на такие клинические эффекты морфолиния тиазотата, как повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с проблемами сердечно-сосудистой системы различной этиологии. Это приводит к улучшению очень важного параметра – физического функционирования. Нужно тщательно анализировать портрет пациента с заболеванием печени и сердца – кандидата для лечения тиотриазолином, какой фенотип НАЖБП или АБП является оптимальным для этой цели, какие сочетания лекарственных препаратов являются наиболее перспективными.

Антигипоксические свойства морфолиния тиазотата имеют потенциал его применения при ишемическом поражении не только сердца, но и печени, что нередко наблюдается в кардиологических отделениях интенсивной терапии, когда у пациентов после резкого падения АД повышаются сывороточные трансаминазы из-за ишемического повреждения печени.

Как показывают результаты клинических исследований, морфолиния тиазотат (тиотриазолин) обладает хорошей переносимостью у пациентов различных возрастных групп и вызывает минимальное число побочных эффектов. По данным пострегистрационного надзора, действительная частота нежелательных реакций на препарат составляет 0,0027% и 0,0011% для таблетированной и инъекционной форм соответственно.

[1] Белая ИЕ. Клинико-патогенетическая характеристика, диагностика, лечение и прогноз острого периода инфаркта миокарда у больных со стеатозом печени: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 20.10.22,16.09.22. Луганск; 2022 г. (In Russ.) Режим доступа: https://lgmu.ru/images/work/dissert/Белая.pdf.

Поступила / Received 08.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

1. Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):1026. https://doi.org/10.3390/ph15081026.
2. Abdelli A, Azzouni S, Plais R, Gaucher A, Efrit M, Prim D. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Letters*. 2021;86:153518. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518/
3. Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;18(23):94–103. https://doi.org/10.21518/ms2024-517.
Prikhodko VA, Okovityi SV. Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):94–103. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-517.
4. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Новости медицины и фармации*. 2007;(21-22):230. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/366.
Voloshin NA, Vizir VA, Voloshina IN. Clinical use of thiotriazoline for the treatment of cardiovascular diseases. *News of Medicine and Pharmacy*.

2007;(21-22):230. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/366.
5. Мазур ИА, Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН, Беленичев ИФ, Кучеренко ЛИ. *Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии*. Запорожье: Печатный Мир; 2012. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/309565628_Tiotriazolin_tiodaron_v_lecenii_serdecnososudistoj_patologii.
6. Потупчик Т, Веселова О, Эверт Л, Аверьянова О. Применение цитопротектора Тиотриазолин в кардиологической практике. *Врач*. 2015;(5):52–54. Режим доступа: https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14.
Potupchik T, Veselova O, Evert L, Averyanova O. The cytoprotector Thiotriazoline® in cardiology practice. *Vrach*. 2015;(5):52–54. (In Russ.) Available at: https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14.
7. Muri J, Thut H, Feng Q, Kopf M. Thioredoxin-1 distinctly promotes NF-κB target DNA binding and NLRP3 inflammasome activation independently of Txnip. *Elife*. 2020;9:e53627. https://doi.org/10.7554/eLife.53627.
8. Masutani H, Ueda S, Yodoi J. The thioredoxin system in retroviral infection and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2005;12(Suppl 1):991–998. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401625.
9. Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Oksenych V, Kamyshnyi A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. *Biomedicines*. 2023;11(10):2854. https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854.
10. Bielenichev IF, Maslennikov SO, Dobrelia NV, Khromov OS, Holovakha ML, Ryzhenko VP et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol*. 2024;16(2):122–131. https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.299862.
11. García-Monzón C, Majano PL, Zubia I, Sanz P, Apolinario A, Moreno-Otero R. Intrahepatic accumulation of nitrotyrosine in chronic viral hepatitis is associated with histological severity of liver disease. *J Hepatol*. 2000;32(2):331–338. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)80080-x.
12. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vílchez S et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2002;37(6):723–729. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00266-0.
13. Кадин ДВ, Чумак БА, Филиппов АЕ, Шустов СБ. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса. *Кардиология*. 2015;55(8):26–29. Режим доступа: https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II—III%20funkcionalnogo%20klassa.pdf.
Kadin DV, Chumak BA, Filippov AE, Shustov SB. Thiotriazoline in the Treatment of Stable Angina Pectoris of II–III Functional Class. *Kardiologiya*. 2015;55(8):26–29. (In Russ.) Available at: https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II—III%20funkcionalnogo%20klassa.pdf.
14. Савченко МА, Ярмолович ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. *Медицинские новости*. 2013;(9):69–74. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5629.
Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. Usage of thiotriazolinum in outpatient practice: experience and prospects. *Meditsinskie Novosti*. 2013;(9):69–74. (In Russ.) Available at: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=5629.
15. Кастанаян АА, Карташова ЕА, Железняк ЕИ. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):84–90. Режим доступа: https://www.therapeutic-j.ru/jour/article/viewFile/13/13.
Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2020;1(1):84–90. (In Russ.) Available at: https://www.therapeutic-j.ru/jour/article/viewFile/13/13.
16. Карташова ЕА, Кастанаян АА, Нажева МИ, Жулитов АЮ, Железняк ЕИ. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):25–30. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30.
Kartashova EA, Kastanyan AA, Nazheva MI, Zhulitov AYu, Zheleznyak EI. Effectiveness of tiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(3):25–30. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30.
17. Савина НМ. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике. *Кардиология*. 2016;56(1):86–92. Режим доступа: https://lib.medvestnik.ru/articles/Vozmojnosti-primeneniya-miokardialnogo-citoprotektora-tiotriazolina-v-kardiologicheskoi-praktike.html.
Savina NM. The Possibility of Using Myocardial Cytoprotector Tiotriazoline in Cardiology Practice. *Kardiologiya*. 2016;56(1):86–92. (In Russ.) Available at: https://lib.medvestnik.ru/articles/Vozmojnosti-primeneniya-miokardialnogo-citoprotektora-tiotriazolina-v-kardiologicheskoi-praktike.html.
18. Солобюкова НА, Макаров АА, Свищенко ЕП. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Медицина неотложных состояний*. 2015;(7):61–66. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/42337.
Solobiukova NO, Makarov AA, Svischenko YeP. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in stable forms of ischemic heart disease. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2015;(7):61–66. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/42337.
19. Тащук ВК, Солобюкова НА, Макаров АА. Эффективность препарата Тиотриазолин® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Медицина неотложных состояний*. 2016;(8):35–43. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/44070.
Tashchuk VK, Solobyukova NA, Makarov AA. Efficacy of the drug Thiotriazolin® in the complex treatment of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2016;(8):35–43. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/44070.
20. Тащук ВК, Солобюкова НА, Макаров АА. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин при остром коронарном синдроме. *Медицина неотложных состояний*. 2015;(6):48–54. Режим доступа: https://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817.
Taschuk VK, Solobiukova NO, Makarov AA. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in acute coronary syndrome. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2015;(6):48–54. (In Russ.) Available at: https://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817.
21. Касымов СЭ, Бахшалиев АБ, Алиева БА, Насирова СН. Влияние метаболического препарата тиотриазолина на морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2017;(12):62–65. Режим доступа: https://elibrary.ru/ympbnl.
Qasimov SE, Bakhshaliev AB, Aliyeva BA, Nasirova SN. The influence of metabolic tiotriazolin to morphofunctional condition of the heart and the vessels in the patients with ischemic heart disease accompanied with high blood pressure. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(12):62–65. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/ympbnl.
22. Ткачёв АВ, Девликамова ТА, Яндиева ЗХ, Макаренко АС. Оценка эффективности препарата тиотриазолин у больных с алкогольным гепатитом. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;(1):63–69. Режим доступа: https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135.
Tkachev AV, Devlikamova TA, Yandieva ZKh, Makarenko AS. Evaluation of Drug Thiotriazoline in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;(1):63–69. (In Russ.) Available at: Режим доступа: https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135.
23. Голованова ЕВ, Колечкина ИА. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):96–99. Режим доступа: https://elibrary.ru/rwhgyd.
Golovanova EV, Kolechkina IA. Experience with thiotriazoline in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):96–99. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/rwhgyd.
24. Клячин АИ, Румянцева ОИ. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат) у больных с алкогольным поражением печени. *Вопросы наркологии*. 2011;(3):63–68. Режим доступа: https://elibrary.ru/stvvpz.
Klyachin AI, Rumyantseva OI. An experience of application of thiotriazolinum (morpholinium- methyl-triazolil-tioacetat) in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Addiction Problems*. 2011;(3):63–68. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/stvvpz.
25. Pengfei Li, Hongwei Ji, Cheng S. Heart-liver axis implications of the new steatotic liver disease nomenclature. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(12):1071–1072. https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00353-9.
26. Полухина АВ, Винницкая ЕВ, Бордин ДС, Сандлер ЮГ. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(32):20–24. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/yncudz.
Polukhina AV, Vinnitskaya YeV, Bordin DS, Sandler YuG. Non-alcoholic fatty liver disease have patients with comorbidities: the experience of therapy with the use of thiotriazolin. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(32):20–24. (In Russ.) Available at: Режим доступа: https://www.elibrary.ru/yncudz.
27. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Симаненков ВИ, Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Бакулин ИГ и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН-1». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):10–18. Режим доступа: https://elibrary.ru/hqdnym.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Simanenkov VI, Grinevich VB, Uspensky YuP, Bakulin IG et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatosis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/hqdnym.

28. Кольцов АВ, Тыренко ВВ. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5304. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304.
Koltsov AV, Tyrenko VV. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5304. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304.
29. Шовкун ЛА, Кампос ЕД, Константинова АВ, Франчук ИМ, Володько НА. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;(1):87–91. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-1-87-91.
Shovkun LA, Kampos ED, Konstantinova AV, Franchuk IM, Volodko NA. Efficiency pathogenetic treatment of patients with pulmonary tuberculosis with exudative type inflammatory tissue reaction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2016;(1):87–91. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-1-87-91.
30. Думанский ЮВ, Кабанова НВ, Верхулецкий ИЕ, Синепупов НА, Осипов АГ, Синепупов ДН. Симпозиум «Острая печеночная недостаточность». *Медицина неотложных состояний*. 2012;(6):85–95. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/34368.
Dumanskiy YuV, Kabanova NV, Verkhuletskiy IE, Sinepupov NA, Osipov AG, Sinepupov DN. Symposium "Acute liver failure". *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2012;(6):85–95. Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/34368.
31. Белая ИЕ. Маркеры оксидативного стресса у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(7):98–104. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-98-104.
Belaya IE. The markers of oxidative stress in patients with acute myocardial infarction with non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(7):98–104. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-7-98-104.
32. Белая ИЕ, Коломиец ВИ. Динамика показателей оксидативного стресса под влиянием тиотриазолина и энерлива у пациентов с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени. В: Зинчук ВВ, Курбат МН, Пинский ЛЛ. *Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины*. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, Луганский государственный медицинский университет; 2014. С. 6–19. Режим доступа: http://elib.grsmu.by/handle/files/14715.
33. McCracken C, Raisi-Estabragh Z, Veldsman M, Raman B, Dennis A, Husain M et al. Multi-organ imaging demonstrates the heart-brain-liver axis in UK Biobank participants. *Nat Commun*. 2022;13(1):7839. https://doi.org/10.1038/s41467-022-35321-2.
34. Edin C, Ekstedt M, Karlsson M, Wegmann B, Warntjes M, Swahn E et al. Liver fibrosis is associated with left ventricular remodeling: insight into the liver-heart axis. *Eur Radiol*. 2024;34(11):7492–7502. https://doi.org/10.1007/s00330-024-10798-1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.В. Маевская**
Написание текста – **М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько**
Сбор и обработка материала – **М.В. Маевская**
Обзор литературы – **М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько**
Анализ материала – **М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько**
Редактирование – **М.В. Маевская, С.В. Оковитый**
Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Маевская, С.В. Оковитый, В.А. Приходько**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina V. Maevskaya**
Text development – **Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko**
Collection and processing of material – **Marina V. Maevskaya**
Literature review – **Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko**
Material analysis – **Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko**
Editing – **Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi**
Approval of the final version of the article – **Marina V. Maevskaya, Sergey V. Okovityi, Veronika A. Prikhodko**

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; mvmaevskaya@me.com
Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; sergey.okovity@pharminnotech.com
Приходько Вероника Александровна, к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Diagnostic and Treatment Department, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com
Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia; Professor of the Research, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; sergey.okovity@pharminnotech.com
Veronika A. Prikhodko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popova St., St Petersburg, 197376, Russia; veronika.prihodko@pharminnotech.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-098

Обзорная статья / Review article

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени у больных пожилого возраста: неинвазивная диагностика и методы оценки фиброза печени

О.О. Каршина✉, https://orcid.org/0009-0008-9077-7679, karshinapoliklinika@mail.ru
И.С. Сабиров, https://orcid.org/0000-0002-8387-5800, sabirov_is@mail.ru
Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44

Резюме
Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является одной из самых распространенных патологий печени в мире, которая варьирует от простого стеатоза до более тяжелых форм, таких как стеатогепатит, который может прогрессировать до фиброза печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Степень фиброза в печеночной ткани связана с повышенным риском общей смертности, сердечно-сосудистых заболеваний, гепатоцеллюлярной карциномы и внепеченочных злокачественных новообразований, особенно у лиц пожилого возраста, когда увеличивается предрасположенность к метаболическим расстройствам, что может привести к развитию жировой дистрофии печени и прогрессированию фиброза. Гистологические методы исследования печени, в том числе биопсии печени, обладают высокой информативностью и благодаря чему этот способ диагностики патологии печени имеет решающее значение в верификации диагноза, однако данные процедуры могут иметь редкие, но потенциально серьезные осложнения. В связи с этим не вызывает сомнения актуальность использования различных неинвазивных методов оценки выраженности фибротических процессов в печеночной ткани, включая существующие шкалы и алгоритмы, такие как FIB-4 и NAFLD Fibrosis Score, шкалы BARD и BAAT, индекс APRI и ультразвуковую эластографию. В данном обзорном исследовании рассматриваются возможности использования современных неинвазивных подходов оценки степени фиброза у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, в том числе и у больных пожилого возраста. Таким образом, в качестве первого шага весьма актуальным является использование расчетных индексов фиброза, таких как индекс FIB-4, шкала NFS, с последующим при необходимости применением ультразвуковых методов диагностики особенно эластографии печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, специфические биомаркеры, индекс FIB-4, индексы фиброза печени, ультразвуковая эластография, биопсия, цирроз печени

Для цитирования: Каршина ОО, Сабиров ИС. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени у больных пожилого возраста: неинвазивная диагностика и методы оценки фиброза печени. *Медицинский совет*. 2025;19(8):72–78. https://doi.org/10.21518/ms2025-098.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic-associated fatty liver disease: Noninvasive diagnosis and assessment of liver fibrosis

Olesya O. Karshina✉, https://orcid.org/0009-0008-9077-7679, karshinapoliklinika@mail.ru
Ibragim S. Sabirov, https://orcid.org/0000-0002-8387-5800, sabirov_is@mail.ru
Kyrgyz Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

Abstract
Metabolically associated fatty liver disease as one of the most common liver pathologies in the world, which ranges from simple steatosis to more severe forms such as steatohepatitis, which can progress to liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The stage of fibrosis in hepatic tissue is associated with an increased risk of overall mortality, cardiovascular disease, hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies, especially in the elderly, when there is an increased predisposition to metabolic disorders, which may lead to the development of fatty liver dystrophy and progression of fibrosis. Histologic methods of liver examination, including liver biopsies are highly informative, making this method of diagnosing liver pathology crucial in verifying the diagnosis; however, these procedures may have rare but potentially serious complications. In this regard, the relevance of using various non-invasive methods to assess the severity of fibrotic processes in liver tissue, including existing scales and algorithms such as FIB-4 and NAFLD Fibrosis Score, BARD and BAAT scales, APRI index and ultrasound elastography is undeniable. This review study examines the use of modern non-invasive approaches to assess the degree of fibrosis in patients with metabolically associated fatty liver disease, including elderly patients. Thus, as a first step the use of calculated fibrosis indices, such as FIB-4 index, NFS scale, followed, if necessary, by ultrasound diagnostic methods, especially liver elastography, is very relevant.

Keywords: liver steatosis, specific biomarkers, FIB-4 index, liver fibrosis indices, ultrasound elastography, biopsy, liver cirrhosis

© Каршина ОО, Сабиров ИС, 2025

For citation: Karshina OO, Sabirov IS. Metabolic-associated fatty liver disease: Noninvasive diagnosis and assessment of liver fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):72–78. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-098.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), является одним из наиболее распространенных заболеваний печени и одной из основных причин трансплантации печени [1, 2]. В настоящее время МАЖБП затрагивает от 25 до 40,8% населения мира, и ее распространенность продолжает расти [3]. Заболевание связано с различными метаболическими нарушениями, такими как ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа и дислипидемия, и может прогрессировать до более тяжелых состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) / метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ) и цирроз печени [4, 5]. Одним из ключевых аспектов в управлении МАЖБП являются своевременная диагностика и оценка степени фиброза печени. Фиброз – маркер прогрессирования заболевания и может значительно повлиять на клинический исход. Однако традиционные инвазивные методы, такие как биопсия печени, сопряжены с рисками и ограничениями, что делает актуальным поиск эффективных и безопасных неинвазивных методов оценки фиброза печеночной ткани. Современные подходы к неинвазивной диагностике фиброза печени включают использование различных технологий и биомаркеров, которые позволяют достичь высокой точности диагностики без необходимости хирургического вмешательства. Эти методы, такие как эластография, в том числе ультразвуковая и магнитно-резонансная, а также биомаркеры, основанные на анализе крови, предлагают значительные преимущества в плане безопасности, комфорта и доступности диагностического поиска фибротического поражения печени, особенно у лиц пожилого возраста.

Цель – рассмотреть текущие достижения и вызовы в области оценки фиброза печени при МАЖБП, а также проанализировать возможности клинического применения данных технологий и перспективы развития.

Для подготовки данного обзора поиск осуществлялся в электронных базах данных: PubMed, Scopus, также и по соответствующим русскоязычным терминам в различных базах данных, включая elibrary.ru. Использовались следующие ключевые слова: «неинвазивная диагностика», «фиброз», «неалкогольная жировая болезнь печени», «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени», «эластография», «биомаркеры», «пожилой возраст», а также их комбинации. Период охвата литературы составляет с 2005 г. по 2023 г.

ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Фиброз печени является одним из ключевых прогностических факторов для оценки клинических исходов при НАЖБП / МАЖБП [6]. Однако зачастую фиброз печени не выявляется до тех пор, пока не достигнет стадии цирроза. Учитывая, что глобальная распространенность МАЖБП оценивается в диапазоне от 25 до 40,8% населения [7], крайне важно иметь возможность раннего выявления фиброза для проведения своевременных и эффективных вмешательств до прогрессирования заболевания. В настоящее время, несмотря на достижения в области медицины, золотым стандартом для диагностики и оценки фиброза печени является биопсия печени. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени, биопсия и морфологические исследования печени обеспечивают высокую степень достоверности в верификации и оценке стадии фиброза печени, а также в прогнозе дальнейшего течения заболевания на основе результатов гистологического исследования. Кроме того, авторы клинических рекомендаций отмечают, что биопсия печеночной ткани помогает исключить другие причины поражения ткани печени [8]. Это связано с тем, что современные методы часто не могут обеспечить прямую визуализацию тканей печени [9]. Тем не менее, эта процедура является трудоемкой, дорогостоящей, инвазивной и подверженной ошибкам при заборе образцов, что ограничивает ее применимость на фоне глобального бремени НАЖБП / МАЖБП для систем здравоохранения [10, 11], поэтому поиск новых эффективных методов неинвазивной диагностики является приоритетным. Неинвазивные сывороточные биомаркеры и балльные показатели могут быть использованы для стратификации риска у пациентов с МАЖБП, чтобы исключить значительный фиброз и выявить пациентов высокого риска, которым может потребоваться направление к специалисту и проведение дополнительных методов обследования, вплоть до биопсии печени. По данным A. Campos-Murguía et al., прогрессирование фиброза у пациентов с МАЖБП и стеатогепатитом сильно варьирует и колеблется с течением времени (например, в пределах 20–40% в течение 3–6 лет) [12]. Авторы отмечают, как генетические, так и эпигенетические детерминанты были вовлечены в риск прогрессирования фиброза печени [12]. Исследование H. Hagström et al. показало важность стадии фиброза как надежного предиктора общей смертности и сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП / МАЖБП, что подчеркивается шестикратным увеличением смертности среди пациентов с циррозом печени по сравнению с пациентами с легким фиброзом [13, 14]. Согласно клиническим исследованиям ряда авторов, изучавших МАСГ / НАСГ, фиброз подразделяется на отсутствие фиброза (F0), умеренный фиброз (F1), значительный фиброз (≥ F2), прогрессирующий фиброз (≥ F3) и цирроз (F4) [15, 16]. В настоящее время ни один из тестов для диагностики и стадирования фибротических изменений в печени не достиг сопоставимого уровня точности, аналогичной биопсии печени. Среди прогностических показателей наиболее широко используются индекс

фиброза-4 (FIB-4), индекс фиброза НАЖБП (NFS), шкала BARD, FibroTest и индекс APRI.

Индекс FIB-4 был разработан в 2006 г. B. Sterling et al., которые изучали пациентов, коинфицированных ВИЧ и гепатитом С, через некоторое время данный индекс применили и при НАЖБП. Это простой неинвазивный индекс (FIB-4) для выявления выраженного фиброза печени [17]. Индекс FIB-4 представляет собой комплексный индекс, основанный на уровне аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), возрасте и количестве тромбоцитов, как неинвазивная панель для определения стадии фибротических изменений печени. При оценке фиброза печени у пациентов с НАЖБП / МАЖБП индекс FIB-4 <1,3 классифицируется как низкий риск, в то время как индекс FIB-4 ≥2,67 классифицируется как высокий риск фиброза. Индекс FIB-4, имеющий значение от 1,3 до 2,67, представляет собой так называемую «серую зону», что ограничивает его использование в качестве универсального метода оценки фиброза при НАЖБП [18]. Также следует отметить, индекс FIB-4 был в основном разработан и подтвержден у пациентов в возрасте от 35 до 65 лет. Специфичность индекса FIB-4 для прогрессирующего фиброза уменьшается с возрастом, достигая неприемлемо низкого уровня (35% для FIB-4) у лиц старше 65 лет, что приводит к значительному количеству ложноположительных результатов [19]. Для этого в исследовании S. McPherson et al. были получены новые пороговые значения FIB-4 для пациентов в возрасте ≥65 лет FIB-4 >2 и для людей старше 70 этот показатель составил >2,67 [19]. По мнению Y. Sumida et al., индекс FIB-4 является экономичным и точным инструментом, который может быть использован в повседневной практике [20], в том числе и у пожилых людей [19]. Таким образом, индекс FIB-4 демонстрирует высокую диагностическую точность при МАЖБП, что имеет особое значение в процессе динамического наблюдения [21].

Шкала фиброза НАЖБП (NFS) была разработана в 2007 г. P. Angulo et al., она включает возраст, гликемию, индекс массы тела (ИМТ), количество тромбоцитов, альбумин, АСТ и АЛТ [22]. В отличие от других прогностических индексов при НАЖБП, данный показатель NFS был разработан для больных с НАЖБП (733 пациента), подтвержденной биопсией [22]. Значение шкалы NFS -1,455 свидетельствует о минимальной вероятности фибротических изменений печени F3/F4 (чувствительность 90%, специфичность 60%). Значение шкалы NFS 0,676 указывает на наличие выраженного фиброза (положительное прогностическое значение составило 90 и 82% в группах оценки). Применение шкалы NFS позволило бы избежать биопсии печени у 549 (75%) из 733 пациентов с правильным прогнозом у 496 (90%) [22]. Однако треть пациентов остается в «серой зоне», где все еще требуется биопсия печени. Аналогично другим показателям оценки фиброза, NFS продемонстрировал умеренную точность при проверке в когортах МАЖБП [23]. По данным G. Li et al., основное ограничение шкалы NFS заключается в его подверженности влиянию ИМТ и возраста, что может привести к большому количеству ложноположительных результатов [24]. Тем не менее, по данным S. McPherson et al., для пожилых пациентов требуется показатель 0,12 для шкалы NFS, оценивающий фиброз, чтобы уменьшить количество людей с ложноположительными результатами [19]. Подобно FIB-4, шкала NFS также одобрена профессиональным сообществом EASL и входит в клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, представляет собой одну из наиболее часто используемых балльных систем для оценки тяжести фиброза при НАЖБП / МАЖБП, в том числе и у лиц пожилого возраста [21, 25].

Шкала BARD (BMI, AST/ALT Ratio and Diabetes Score) – метод для оценки фиброза при НАЖБП / МАЖБП. Метод диагностики разработан в 2008 г. S. Harrison et al. Это простой показатель, определяемый наличием трех клинических и лабораторных параметров: ИМТ (>28 кг/м^2 – 1 балл), соотношением АСТ/АЛТ (>0,8 – 2 балла) и сахарным диабетом (1 балл) в диапазоне от 0 до 4 [26]. Шкала BARD была разработана для 827 пациентов с НАЖБП. Результат оценки разделен на 0–1 и 2–4 балла для низкого и высокого риска прогрессирования фиброза соответственно [26]. Результаты шкалы BARD варьируют от 0 до 5 баллов. Обычно шкала используется для определения вероятности наличия фиброза печени при НАЖБП: например, 0–2 балла – низкая вероятность фиброза, 3–4 балла – умеренная вероятность фиброза, от 5 баллов – это высокая вероятность фиброза печени. Первоначально сообщенный показатель AUROC по шкале BARD составил 0,81, при 96% отрицательной прогностической ценности, но только 43% положительной прогностической ценности [6]. Однако в последующих валидационных исследованиях среди пациентов с НАЖБП аналогичной диагностической эффективности достигнуто не было, при этом в одном исследовании сообщалось о значении AUROC 0,73 при 77% отрицательной прогностической ценности, в то время как другой метаанализ продемонстрировал объединенное значение AUROC 0,73 для прогрессирующего фиброза у пациентов с НАЖБП [27, 28]. Более того, сообщалось, что показатели по шкале BARD были еще ниже при валидации у пациентов с МАЖБП с AUROC 0,59–0,61, 27–53% положительной прогностической ценности и 69–89% отрицательной прогностической ценности [29]. Эта шкала является полезным инструментом для скрининга и первичной оценки риска фиброза у пациентов с МАЖБП, и может помочь в принятии решения о необходимости более глубоких диагностических исследований, таких как биопсия печени или эластография. В то же время следует отметить метаанализ, проведенный в 2016 г. W. Sun et al., который показал, что у большинства пациентов в возрасте до 60 лет баллы FIB-4 имели лучшую диагностическую точность, чем баллы NFS и BARD [30].

Индекс отношения АСТ к тромбоцитам (*англ.* APRI). Изначально APRI был разработан C. Wai et al. в 2003 г. для расчета и диагностики тяжести фиброза при хроническом вирусном гепатите С [31]. По данным авторов, индекс APRI менее 0,5 соответствует отсутствию выраженного фиброза / цирроза у пациентов, также значение индекса APRI >1,5 соответствует высокой вероятности

развития цирроза печени. Значение индекса отношения АСТ к тромбоцитам от 0,5 до 1,5 указывает на так называемую «серую зону» [31]. Авторы K. Kolhe et al. подчеркивают, что оценка индекса APRI (по сравнению с FIB-4 и FIB-5) является точным инструментом для исключения выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП [32]. Исследованием P. Pitisuttithum et al. 2020 г. было подтверждено, что у пациентов с НАЖБП пожилого и старческого возраста FIB-4 обладает лучшей диагностической точностью, чем индекс NFS и APRI [33].

Шкала BAAT, разработанная в 2000 г. V. Ratziu et al., позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП. Шкала BAAT состоит из следующих компонентов: увеличение значений АЛТ, ТГ ≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл), ИМТ, возраст старше 50 лет, каждый из которых оценивается в баллах [34]. Значение шкалы BAAT менее 1 имеет низкий риск вероятности фиброза печени, а значение данной шкалы 2–3 балла свидетельствует о промежуточном риске фиброзных изменений F3 или F4 и требует дальнейшего проведения обследования [34]. В исследовании R. Anty et al. 2010 г. было установлено, что шкала BAAT демонстрирует 100% отрицательное прогностическое значение фиброза или цирроза печени, обладая при этом чувствительностью 100% и специфичностью 46% [35]. Неинвазивные шкалы BAAT и BARD обеспечивают более точную диагностику и оценку НАЖБП / МАЖБП, поскольку они учитывают наличие СД 2-го типа и ожирение.

На сегодняшний день существует множество неинвазивных методов диагностики фиброза с использованием различных неинвазивных тестов. Однако недостаточно данных, чтобы рекомендовать их применение для пожилых людей, так как в изучение этих показателей были включены группы с малым числом пожилых людей [22], а в некоторых исследованиях лица старших возрастных групп были критерием исключения из обследования [36, 37]. В результате сравнительного метаанализа, проведенного в 2016 г., было установлено, что у большинства пациентов в возрасте до 60 лет индекс FIB-4 показывает более высокую диагностическую точность, чем шкалы NFS, APRI, BARD [30]. Исследование McPherson et al. продемонстрировало, что значения шкалы фиброза НАЖБП и индекса FIB-4 имеют низкую специфичность в отношении прогрессирующего фиброза у пациентов старше 65 лет, что приводит к высокому уровню ложноположительных результатов. Для повышения точности показателей шкалы NFS и индекса FIB-4 у пациентов этой возрастной группы были предложены новые значения [19]. Исходя из данных авторов, шкала NFS и индекс FIB-4 имели более низкую специфичность при использовании более низких пороговых значений [19]. При применении новых значений McPherson et al. отметили высокую специфичность у пожилых пациентов, однако чувствительность при этом оказалась низкой [19].

Тест ELF (*англ.* Enhanced liver fibrosis) был разработан группой европейских ученых под руководством профессора W. Rosenberg et al. в 2004 г. [38]. Тест ELF основан на определении в крови количественного соотношения органических соединений, таких как гиалуроновая кислота, аминотерминальный пептид проколлагена III (PIIINP) и тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1), характерных для процесса фиброза. Исследование R. Lichtinghagen et al. показало, что ELF-тест с пороговым значением 9,8 демонстрирует хорошую диагностическую точность и позволяет исключить наличие прогрессирующего фиброза у пациентов с НАЖБП [39]. Подобные результаты были получены в исследовании Y. Vali et al., которое также рассматривало прогнозирование заболеваемости и смертности, связанных с печенью, у пациентов с хроническими заболеваниями печени [40]. В исследовании R. Lichtinghagen et al. отметили, что результат ELF-теста ниже 7,7 интерпретируется как отсутствие фиброза или его легкая степень, значения от 7,7 до 9,87 указывают на умеренный фиброз печени [39]. Показатель свыше 9,8 расценивается как тяжелая степень фиброза [39]. При значении теста ELF ниже 7,7 или выше 9,8 проведение биопсии не требуется. Если же результат анализа находится в диапазоне от 7,7 до 9,8 (средняя степень фиброза), то рекомендуется биопсия печени для определения стадии фиброза печени [21, 39]. Однако исследования G. Li и J. Altamirano продемонстрировали определенные ограничения теста ELF, связанные с влиянием возраста на полученные результаты, что требует дополнительной проверки, а также с его ограниченной применимостью у пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с повышенным обменом коллагена, что может приводить к ложноположительным результатам [41, 42]. В то же время хотим отметить, в научной доступной литературе тест ELF не был валидирован среди пациентов, у которых также применялись диагностические критерии МАЖБП.

ФиброТест (*англ.* FibroTest (BioPredictive)) представляет собой панель биохимических маркеров, изначально разработанная для оценки фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (HCV) [43]. В дальнейшем он также был валидирован для пациентов с НАЖБП [44]. ФиброТест объединяет значения 5 сывороточных биомаркеров (α-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ-глутамилтранспептидаза (ГГТ) и общий билирубин), скорректированных по полу и возрасту, для оценки фибротических изменений в ткани печени. Результат представляется в виде значения от 0 до 1, где более высокие значения свидетельствуют о большей вероятности наличия фиброза печени [44]. Исследование E. Vilar-Gomez et al. продемонстрировало у пациентов с НАЖБП, что ФиброТест имеет положительные прогностические характеристики для диагностики прогрессирующего фиброза (AUROC = 0,81–0,88). Однако в условиях острого воспаления, сепсиса или внепеченочного холестаза диагностическая точность ФиброТеста может быть снижена [45]. Клинические рекомендации профессиональных сообществ EASL-EASD-EASO рекомендуют FibroTest в качестве неинвазивного биомаркера с приемлемой диагностической точностью для выявления фиброза и прогрессирования НАЖБП [25]. Следует отметить, что по данным Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) в России

применяется преимущественно панель Фибротест, которая имеет высокую диагностическую точность при выраженных стадиях фиброза [21]. Однако Y. Vali et al. подчеркивают, что клиницисты должны обратить внимание на низкую специфичность при соответствующих пороговых значениях, приводящую к значительному количеству ложноположительных результатов, что потенциально приводит к последующим инвазивным и дорогостоящим исследованиям, таким как биопсия печени [46].

Особое место из неинвазивных методов диагностики фиброза занимает *ультразвуковая эластография*, которая включает в себя транзиентную эластографию и методы эластографии, основанные на визуализации печени. Транзиентная эластография (FibroScan) была первым ультразвуковым инструментом и наиболее широко используемым методом для измерения жесткости печени, главным образом при хронических заболеваниях печени, но некоторые исследования показали увеличение жесткости печени при прогрессирующем фиброзе у пациентов со стеатозом печени [47, 48]. Метаанализ R. Kwok et al. включал 1047 пациентов из 9 исследований и показал очень высокую точность диагностики фиброза 3-й и 4-й степени, при этом чувствительность и специфичность увеличивались по мере прогрессирования фиброза до 92%, однако точность для F2 была умеренной: чувствительность составила 79%, а специфичность – 75% [49]. По данным авторов, наличие ожирения было основной причиной неудачного измерения эластичности паренхимы печени [49]. По результатам исследования R. Myers et al. [50] также установлено, что у больных с НАЖБП транзиентная эластография с большей точностью определяет цирроз, чем выраженный фиброз F3. Специфичность метода позволяет исключить тяжелый фиброз и цирроз с вероятностью более 90%. Следует отметить, что транзиентная эластография – это метод, позволяющий оценить степень фиброза печени также и у пожилых людей. Исследование N. Salles et al. у пожилых людей (≥75 лет) продемонстрировало целесообразность использования транзиентной эластографии, хотя жесткость печени может быть сложнее оценить у пожилых людей, FibroScan, тем не менее, может служить новым неинвазивным методом выявления фиброза печени в этой популяции [51]. Несмотря на то что это объективный, простой и быстрый метод, который можно проводить у постели больного и в первичном звене, транзиентная эластография имеет ряд ограничений, в основном связанных с ожирением. Увеличение ИМТ и объема талии может привести к невозможности проведения измерений или к получению результатов, не поддающихся интерпретации [49]. В настоящее время существуют практические рекомендации по применению метода транзиентной эластографии для исследования печени, утвержденные Всемирной федерацией ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (WSUMB, 2015) [52].

Точечная эластография сдвиговой волны (pSWE) – новый метод неинвазивной оценки фиброза печени, основанный на использовании силовой импульсной визуализации (ARFI), вызывающей дислокацию тканей. В первом исследовании M. Yoneda et al. точность метода эластографии сдвиговой волны (pSWE) была оценена на выборке из 54 пациентов с НАЖБП. При пороговом значении 1,77 м/с для 3-й стадии фиброза чувствительность метода составила 100%, а специфичность – 91% [53]. В аналогичном исследовании M. Palmeri et al., проведенном на группе из 135 пациентов с НАЖБП, было показано, что pSWE успешно различает фиброз высокой и низкой степени тяжести, достигая чувствительности и специфичности по 90% [54]. Однако систематический обзор H. Liu et al. указал на умеренную точность pSWE в диагностике прогрессирующего фиброза у пациентов с НАЖБП, с чувствительностью 80% [55]. Из-за ограниченной точности при выявлении начальных стадий фиброза этот метод имеет ограниченную полезность для мониторинга пациентов с НАЖБП. Всемирное общество ультрасонографии в медицине и биологии (WFUMB) рекомендует применять точечную эластографию сдвиговой волны преимущественно для определения прогрессирующего фиброза [56]. Необходимо отметить, что практическое руководство Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) 2018 г. и рекомендации Российского общества по изучению печени сопоставимы и рекомендуют использовать транзиентную эластографию, точечную эластографию сдвиговой волны и магнитно-резонансную эластографию (MRE) для определения прогрессирующего фиброза [57, 58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МАЖБП представляет собой значительную проблему для глобального здравоохранения, требующую эффективных методов раннего выявления и оценки степени фиброза печени. Накопленные данные подтверждают использование неинвазивных методов диагностики для оценки наличия прогрессирующего фиброза печени при МАЖБП. Для выявления групп высокого риска фиброза печени при МАЖБП могут быть использованы расчетные индексы, такие как индекс FIB-4, шкала NFS, шкала BARD, шкала BAAT, индекс APRI, в том числе и у людей пожилого возраста. Следует отметить, что лучшей диагностической точностью обладает индекс FIB-4 и шкала NFS. Индекс FIB-4 также был валидирован и данный индекс может быть использован для оценки наличия фибротических изменений у людей старших возрастных групп. В качестве следующего шага рекомендуется транзиентная эластография и эластография сдвиговой волны. Информативность показателей, полученных при эластографии, обеспечивает хорошую стратификацию риска и прогнозирование и не имеет возрастных ограничений. Хотя биопсия печени используется реже, чем раньше, она продолжает оставаться важным инструментом в диагностических, терапевтических и прогностических процессах, кроме того, биопсия печени имеет кардинально решающее значение верификации диагноза опухолевых заболеваний печени.

Поступила / Received 02.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2024
Принята в печать / Accepted 03.02.2025

Список литературы / References

1. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut*. 2021;70(8):1570–1579. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323202.
2. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, Zanetto A, Gambato M, Germani G et al. Liver transplantation for Nafld: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29:286–301. https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0392.
3. Wong R, Cheung R. Trends in the prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the United States, 2011–2018. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):610–613. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.030.
4. Kim D, Konyn P, Sandhu K, Dennis B, Cheung A, Ahmed A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol*. 2021;75(6):1284–1291. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.035.
5. Wang TY, Wang RF, Bu ZY, Targher G, Byrne CD, Sun DQ, Zheng MH. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(4):259–268. https://doi.org/10.1038/s41581-021-00519-y.
6. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, Ilie M, Bacalbaşa N, Bratu O et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(2):794–803. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.019.
7. Riazi K, Azhari H, Charette J, Underwood F, King, JA, Afshar E et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide:a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851–861. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
8. 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.
9. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010;51(4):1450–1460. https://doi.org/10.1002/hep.23533.
10. Midia M, Odedra D, Shuster A, Midia R, Muir J. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(1):71–80. https://doi.org/10.5152/dir.2018.17525.
11. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–1403. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321299.
12. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro J, Macías-Rodríguez R. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(39):5919–5943. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i39.5919.
13. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M. Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(6):1265–1273. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.027.
14. Bassal T, Basheer M, Boulos M, Assy N. Nonalcoholic fatty liver disease – a concise review of noninvasive tests and biomarkers. *Metabolites*. 2022;12(11):1073. https://doi.org/10.3390/metabo12111073.
15. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Baciorri F, Mangia A et al. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologica*. 2021;113(3):194–202. https://doi.org/10.32074/1591-951X-242.
16. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings O et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. https://doi.org/10.1002/hep.20701.
17. Sterling R, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa M, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–1325. https://doi.org/10.1002/hep.21178.
18. Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2017;49(10):1133–1138. https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.05.002.
19. McPherson S, Hardy T, Dufour J, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740–751. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.453.
20. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:2. https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-2.
21. 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.
22. Angulo P, Hui J, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. https://doi.org/10.1002/hep.21496.
23. Wu Y, Kumar R, Wang M, Singh M, Huang J, Zhu Y, Lin S. Validation of conventional non-invasive fibrosis scoring systems in patients with metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(34):5753–5763. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i34.5753.
24. Li G, Zhang X, Lin H, Liang YL, Wong GLH, Wong VWS. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J*. 2022;135(05):532–546. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002027.
25. 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):1388–1402. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
26. Harrison S, Oliver D, Arnold H, Gogia S, Neuschwander-Tetri B. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57(10):1441–1447. https://doi.org/10.1136/gut.2007.146019.
27. 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.
28. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*. 2012;18(12):CR735–740. https://doi.org/10.12659/msm.883601.
29. Chen X, Goh G, Huang J, Wu Y, Wang M, Kumar R et al. Validation of non-invasive fibrosis scores for predicting advanced fibrosis in metabolic-associated fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(4):589–594. https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00311.
30. Sun W, Cui H, Li N, Wei Y, Lai S, Yang Y et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study. *Hepatol Res*. 2016;46(9):862–870. https://doi.org/10.1111/hepr.12647.
31. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–526. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346.
32. Kolhe KM, Amarapurkar A, Parikh P, Chaubal A, Chauhan S, Khairnar H et al. Aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI) but not FIB-5 or FIB-4 is accurate in ruling out significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in an urban slum-dwelling population. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000288. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000288.
33. Pitisuttithum P, Chan WK, Piyachaturawat P, Imajo K, Nakajima A, Seki Y et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: the GOASIA study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):88. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01240-z.
34. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1117–1123. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70364-7.
35. Anty R, Iannelli A, Patouraux S, Bonnafous S, Lavallard V, Senni-Buratti M et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1315–1322. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04480.x.
36. Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C, Kotze M. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011;101(7):477–480. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920102/.
37. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver

disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104–1112. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033.
38. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704–1713. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.052.
39. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns M, Brand K, Bahr M. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. 2013;59(2):236–242. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.016.
40. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(2):252–262. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.036.
41. Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GLH, Wong VWS. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J*. 2022;135(05):532–546. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002027.
42. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:31. https://doi.org/10.21037/tgh.2019.11.14.
43. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp. Hepatol*. 2004;3(1):8. https://doi.org/10.1186/1476-5926-3-8.
44. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:6. https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-6.
45. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305–315. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013.
46. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Verheij J, Brosnan MJ et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2415. https://doi.org/10.3390/jcm10112415.
47. Wong VWS, Vergnoil J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B et al. Diagnosis of Fibrosis and Cirrhosis Using Liver Stiffness Measurement in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454–462. https://doi.org/10.1002/hep.23312.
48. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stifness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008;40(5):371–378. https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.10.019.
49. Kwok R, Tse YK, Wong GLH, Ha Y, Lee AU, Ngu MC et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254–269. https://doi.org/10.1111/apt.12569.
50. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199–208. https://doi.org/10.1002/hep.24624.
51. Salles N, Dussarat P, Foucher J, Villars S, de Lédinghen V. Non-invasive evaluation of liver fibrosis by transient elastography and biochemical markers in elderly inpatients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(2):126–132. https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.12.003.
52. Митьков ВВ, Митькова МД. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;(2):94–108. Режим доступа: https://elibrary.ru/tuidch.
Mitkov VV, Mitkova MD. Ultrasound shear wave elastography. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;(2):94–108. (In Russ.) Avalaible at: https://elibrary.ru/tuidch.
53. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010;256(2):640–647. https://doi.org/10.1148/radiol.10091662.
54. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(3):666–672. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.019.
55. Liu H, Fu J, Hong R, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0127782–e0127782. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127782.
56. Ferraioli G, Wong V, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2419–2440. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008.
57. 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.
58. Лазебник ЛБ, Радченко ВГ, Голованова ЕВ, Звенигородская ЛА, Конев ЮВ, Селиверстов ПВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):22–37. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/377/377.
Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova EV, Zvenigorodskaya LA, Konev YuV, Seliverstov PV et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (Recommendations for therapists, 2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):22–37. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/377/377.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.О. Каршина**
Написание текста – **О.О. Каршина**
Сбор и обработка материала – **О.О. Каршина, И.С. Сабиров**
Обзор литературы – **О.О. Каршина**
Анализ материала – **О.О. Каршина, И.С. Сабиров**
Редактирование – **О.О. Каршина, И.С. Сабиров**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.О. Каршина, И.С. Сабиров**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olesia O. Karshina**
Text development – **Olesia O. Karshina**
Collection and processing of material – **Olesia O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**
Literature review – **Olesia O. Karshina**
Material analysis – **Olesia O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**
Editing – **Olesia O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**
Approval of the final version of the article – **Olesia O. Karshina, Ibragim S. Sabirov**

Информация об авторах:

Каршина Олеся Олеговна, старший преподаватель, кафедра терапии № 2, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; karshinapoliklinika@mail.ru
Сабиров Ибрагим Самижонович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина; 720000, Кыргызстан, Бишкек, ул. Киевская, д. 44; sabirov_is@mail.ru

Information about the authors:

Olesia O. Karshina, Senior Lecturer, Department of Therapy № 2, Kyrgyz Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; karshinapoliklinika@mail.ru
Ibragim S. Sabirov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Therapy № 2, Kyrgyz Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin; 44, Kievskaya St., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan; sabirov_is@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-223

Обзорная статья / Review article

Препараты L-орнитина как модуляторы соматотропной оси для коррекции саркопении при хронических болезнях печени

В.А. Приходько[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4690-1811, vaprikhodko@rambler.ru

С.В. Оковитый[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, okovityy@mail.ru

[1] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а

[2] Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Резюме

Саркопения – синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей мышечной массы, силы и функции, имеющий первичную и вторичную формы. Вторичная саркопения осложняет течение хронических заболеваний печени с частотой встречаемости от 30 до 100% в зависимости от их характера, тяжести и степени компенсации. Наличие саркопении ограничивает повседневную активность и трудоспособность больных, снижает качество жизни, может приводить к инвалидизации и значительно повышает риск смерти от всех причин. Несмотря на высокую медико-социальную значимость этого состояния, на сегодняшний день отсутствуют препараты для его коррекции с доказанной эффективностью и безопасностью. Значительное внимание исследователей в последние годы привлекают соединения, способные восстанавливать нормальное функционирование соматотропной оси, страдающее при всех видах саркопении. L-орнитин и его соли (L-аспартат, α-кетоглутарат) не только обладают прямым гепатопротекторным и гипоаммониемическим действием, но и оказывают влияние на соматотропную ось, а также обладают плейотропными метаболическими эффектами. Доклиническими исследованиями установлено, что посредством стимуляции экспрессии и релиза грелина L-орнитин выступает в роли непрямого секретагога соматотропина и способствует повышению активности его основного эффектора – инсулиноподобного фактора роста 1. В клинических исследования курсовой прием L-орнитина – L-аспартата в дополнение к стандартной терапии у больных патологиями печени сопровождался увеличением системных уровней соматотропного гормона (СТГ), ростом объемов мышц плеча, повышением показателей динамометрии и результатов координационных проб. L-орнитина α-кетоглутарат стимулировал аппетит и набор мышечной массы при синдроме мальнутриции у пожилых, предупреждал потерю глутамина скелетными мышцами после оперативных вмешательств, а также повышал качество жизни возрастных пациентов в восстановительном периоде после перенесенных заболеваний. Имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальной эффективности препаратов L-орнитина для коррекции саркопении на фоне хронических заболеваний печени и подчеркивают актуальность дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: L-орнитин – L-аспартат, L-орнитина α-кетоглутарат, соматотропный гормон, гормон роста, эффективность

Для цитирования: Приходько ВА, Оковитый СВ. Препараты L-орнитина как модуляторы соматотропной оси для коррекции саркопении при хронических болезнях печени. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):80–93. https://doi.org/10.21518/ms2025-223.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

L-Ornithine salts as somatotropic axis modulators for the correction of sarcopenia in chronic liver disease

Veronika A. Prikhodko[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4690-1811, vaprikhodko@rambler.ru

Sergey V. Okovityi[1,2], https://orcid.org/0000-0003-4294-5531, okovityy@mail.ru

[1] Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14a, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia

[2] Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Sarcopenia is a syndrome characterized by a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass, strength, and function, that exists in a primary and a secondary form. Secondary sarcopenia complicates chronic liver disease with a prevalence ranging from 30 to 100% depending on the nature of disease, its severity, and compensation status. The presence of sarcopenia limits normal daily activity, reduces work capacity, diminishes quality of life, may lead to disability, and increases all-cause mortality risk. Despite the evident medical and social burden of this condition, as of today, no agents for its treatment have proven to be both effective and safe. Significant attention of the scientific community has recently been drawn to molecules that improve and normalize the somatotropic axis function, which is found to be impaired in all types of sarcopenia. L-ornithine and its salts (L-aspartate, α-ketoglutarate) are not only capable of direct hepatoprotection and facilitation of ammonia clearance, but also modulate the somatotropic axis as well as have a number of pleiotropic metabolic effects. Preclinical studies have found L-ornithine to act as an indirect growth hormone secretagogue and enhance the activity of its main effector molecule,

© Приходько ВА, Оковитый СВ, 2025

insulin-like growth factor 1. In clinical trials, course treatment with L-ornithine L-aspartate as an add-on to standard therapy increased the levels of circulating growth hormone, promoted arm muscle growth, improved handgrip strength and standing balance. L-ornithine α-ketoglutarate increased appetite and skeletal muscle gain in malnourished older adults, mitigated glutamine loss by skeletal muscle following major surgery, and improved quality of life in elderly convalescent subjects. The available data suggest potential effectiveness of L-ornithine formulations for the treatment of sarcopenia associated with chronic liver disease, and highlight this indication as an important field for future research.

Keywords: L-ornithine L-aspartate, L-ornithine α-ketoglutarate, somatotropic hormone, growth hormone, effectiveness

For citation: Prikhodko VA, Okovityi SV. L-Ornithine salts as somatotropic axis modulators for the correction of sarcopenia in chronic liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):80–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-223.

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

ВВЕДЕНИЕ

Саркопения представляет собой синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей мышечной массы, силы и функции. В качестве диагностического критерия саркопении используют сочетание снижения мышечной массы и силы сжатия кисти (рекомендации Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2, 2018 г.)) и/или скорости ходьбы (рекомендации Азиатской рабочей группы по саркопении (AWGS2, 2019 г.)) [1, 2]. В 2016 г. саркопения была официально выделена в самостоятельное заболевание с присвоением кода M62.84 по актуальной в РФ МКБ-10, однако уже в МКБ-11 была лишена этого статуса и определена в группу «FB32.Y. Другие уточненные поражения мышц».

В настоящее время принято выделять саркопению первичную, связанную с процессами естественного старения, и вторичную, развивающуюся на фоне погрешностей в питании, нездорового образа жизни и/или заболеваний других органов и систем, включая в первую очередь хронические воспалительные процессы, злокачественные новообразования, ожирение, патологии желез внутренней секреции, почек и печени [2–4]. Кроме этого, выделяют четыре основных фенотипа саркопении: изолированная саркопения, остеосаркопения, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение [5].

По разным оценкам, первичная саркопения выявляется у 8–36% лиц взрослого, 5–27% – пожилого (60–70 лет) и 11–50% – старческого (80 лет и старше) возраста [6, 7]. Вторичной саркопенией во всем мире страдают от 2 до 80% пациентов в зависимости от основного заболевания и используемых диагностических критериев; максимальные значения характерны для популяций онкобольных и отделений интенсивной терапии и реанимации [8]. При неалкогольной (метаболически ассоциированной) жировой болезни печени (НАЖБП) распространенность саркопении варьирует в широком диапазоне и в среднем находится на уровне 30%, при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) – 35,0%, при компенсированном циррозе печени – 30–50% и при декомпенсации – до 100% [9–12]. Наиболее частым фенотипом саркопении при НАЖБП является саркопеническое ожирение, наименее распространенным – изолированная саркопения [5].

При вторичном генезе саркопении приоритетным является установление патогенетических причин и их устранение или коррекция. Тем не менее у подавляющего большинства больных мультисистемными патологиями, такими как НАЖБП, единственная причина развития саркопении фактически не может быть установлена, что затрудняет постановку диагноза и подбор адекватной терапии [4].

Саркопения приводит к локомоторным нарушениям, увеличивает риск падений и травм, ограничивает повседневную активность, снижает качество жизни, может приводить к утрате самостоятельности, инвалидизации и необходимости обеспечения ухода за больным, способствует более чем двукратному повышению риска смерти от всех причин [4, 13]. Кроме этого, наличие саркопении положительно ассоциировано с тяжестью остеопороза и частотой переломов, факторами кардиоваскулярного риска, сопутствующими нарушениями углеводного обмена, когнитивными расстройствами, прогрессией и неблагоприятными исходами основной патологии [4, 9, 14].

В различное время в клинических исследованиях по показанию «саркопения» оценивалась эффективность тестостерона, нандролона, селективных модуляторов рецепторов андрогенов (трестолон, энобосарм, LGD-4033), дегидроэпиандростерона, эстрогенов, модуляторов сигнальных путей миостатина/активина-А (ландогрозумаб, бимагрумаб, AMG 745), витамина D, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, β-блокаторов, антагонистов индоксилсульфата (ренамезин), тиазолидиндионов (пиоглитазон), 20-гидроксиэкдизона (BIO101) и др. [15, 16]. Запланированы к проведению испытания деносумаба, бисфосфонатов, сиролимуса, ресвератрола, элдекальцитола, пре- и пробиотиков, многочисленных биоактивных добавок к пище на основе белковых изолятов, растительных масел и аминокислот, а также систем электро- и магнитной миостимуляции[1]. На этапе доклинических исследований потенциальную эффективность демонстрировали некоторые соединения групп экзеркинов (иризин, апелин), их антагонистов (антитела к интерлейкину-6/15, фактору некроза опухоли α и его рецептору) и сенолитиков (дазатиниб, руксолитиниб) [16].

Несмотря на объем вышеприведенного (далеко не исчерпывающего) списка, на сегодняшний день отсутствуют лекарственные препараты для коррекции саркопении

[1] The United States Clinical Trial Register. Available at: https://www.clinicaltrials.gov.

с доказанной эффективностью и безопасностью, а меры поддержки пациентов сводятся к поддержанию адекватного нутритивного статуса с повышенным потреблением белка и обеспечением физических нагрузок [3, 17]. В контексте наблюдаемого роста распространенности хронических патологий печени представляется актуальным поиск средств коррекции ассоциированной с ними саркопении среди препаратов с первичным гепатопротекторным действием. В настоящей работе рассмотрен один из ключевых патогенетических механизмов саркопении – дисрегуляция соматотропной оси – и проанализированы данные о потенциальной эффективности препаратов L-орнитина как ее фармакологических модуляторов.

СОМАТОТРОПНАЯ ОСЬ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ. СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН И ЕГО СЕКРЕЦИЯ

Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, соматотропин) – пептидный гормон, кодируемый у человека пятью высокогомологичными генами. Практически весь пул циркулирующего СТГ у взрослых является продуктом экзона GH1, при этом 90% его представлены одноцепочечной изоформой 22 кДа-СТГ, состоящей из 191 аминокислотного остатка, и еще до 10% – альтернативно сплайсированной изоформой 20 кДа-СТГ, редуцированной до 176 остатков [18]. Обе эти изоформы (СТГ-1) секретируются соматотропными клетками, находящимися преимущественно в латеральных отделах передней доли гипофиза, в то время как экзоны GH2 и CS (СТГ-2) экспрессируются исключительно в клетках синцитиотрофобласта плаценты, а функция и биологическое значение продукта экзона CSL на текущий момент изучены мало. 20 кДа-СТГ и 22 кДа-СТГ, а также многочисленные сплайс-варианты и продукты посттрансляционных модификаций последнего обладают в целом схожими профилями активности. Однако действие 20 кДа-СТГ вследствие его более устойчивой димеризации и замедленного клиренса может быть пролонгировано, что потенциально увеличивает его вклад в общий эффект, несмотря на значительно меньшие абсолютные количества [18].

Основное звено регуляции секреции СТГ представлено пептидными гормонами соматолиберином (СРГ; соматотропин-рилизинг-гормон, соматокринин) и соматостатином (ССТ, соматотропин-рилиз-ингибирующий фактор), продуцируемыми (в пределах головного мозга) нейроэндокринными клетками вентромедиального, дугообразного и перивентрикулярного ядер гипоталамуса. СРГ оказывает стимулирующий эффект посредством активации G-белоксопряженного рецептора GHRH-R, который дополнительно усиливает секрецию СРГ по механизму положительной обратной связи. ССТ путем активации схожих по структуре рецепторов SST-R ингибирует экзоцитоз везикул с СТГ, блокирует клеточный цикл и стимулирует апоптоз соматотрофов, а также может подавлять транскрипцию генов СТГ [19]. Эндогенным агонистом гипофизарных SST-R у человека также является нейропептид кортистатин-17, обладающий структурным сходством с ССТ и продуцируемый нейронами коры головного мозга и гиппокампа [20].

Продукция и секреция СТГ соматотрофами также регулируются системой грелина/обестатина, образующихся в ходе дифференциального протеолиза общего предшественника препрогрелина. Октаноилированная форма грелина, поступающая из дугообразного ядра гипоталамуса и периферической крови, посредством активации рецептора секретагогов СТГ-1а (GHS-R_{1a}) стимулирует секрецию СРГ гипоталамусом и СТГ – гипофизом. Вне центральной нервной системы в постнатальном периоде грелин продуцируется желудком, кишечником, α- и β-клетками островков Лангерганса, почечными клубочками, клетками Лейдига и Сертоли [21, 22]. Обестатин, продуцируемый клетками желудка, тонкой кишки и слюнных желез, оказывает противоположное влияние и устраняет эффекты грелина при введении в эквимолярных концентрациях посредством взаимодействия с рецепторами GPR39, GHS-R_{1a} и/или неустановленной мишенью [23].

Менее специфические стимулы, вызывающие секрецию СТГ, включают гипогликемию, сон, физическую активность, влияние глюкагона, андрогенов и тиреоидных гормонов, белка Клото, потребление пищи, богатой белком и некоторыми аминокислотами (аргинин, лизин, глутамин, орнитин). Уменьшение секреции происходит при повышении плазменных уровней инсулина, глюкозы, эстрогенов, нейропептидов несфатинов, а также под действием прямых эффекторов СТГ по принципу отрицательной обратной связи [22, 24].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЗВЕНЬЕВ СОМАТОТРОПНОЙ ОСИ

Клетки-мишени СТГ обнаружены практически во всех органах и тканях, включая нервную, репродуктивную, иммунную, сердечно-сосудистую системы, почки, поджелудочную железу, костную и мышечную ткани, кожу и ее производные, структуры глаза [22]. СТГ необходим для роста и поддержания величины и силы скелетных мышц, линейного роста и минерализации костей, регуляции соотношения жировой и мышечной массы, нейрогенеза, гемопоэза, роста волос, функционирования миокарда, сосудов, почек и желез внешней секреции [25]. Генетически детерминированный абсолютный дефицит СТГ у детей приводит к гипофизарному нанизму; относительный дефицит, или резистентность к СТГ, обусловленная дисфункцией GHR и недостаточностью продукции IGF1, носит название синдрома Ларона. Клиническая картина дефицита СТГ у взрослых проявляется, помимо низкорослости, висцеральным ожирением, гипер- и дислипидемией, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе [26, 27].

Биологическая активность СТГ реализуется как напрямую, так и при участии специфических белков-посредников – соматомединов. Рецептор СТГ (GH-R) при связывании лиганда димеризуется, присоединяет и активирует янус-киназу-2 (JAK2) и в комплексе с ней в фосфорилированном состоянии передает сигнал по нескольким основным путям:

1. Трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции (STAT) (преимущественно STAT5), регулирующие экспрессию большого числа генов, среди которых – инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1; соматомедин С), о роли которого см. далее.

2. Адаптерные белки семейства Shc и впоследствии киназы, регулируемые внеклеточным сигналом (ERK1/2). Этот путь опосредует регуляцию клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки, ответа на стресс и апоптоза путем изменения экспрессии протеинкиназ, белков цитоскелета, фосфолипаз и дополнительных транскрипционных факторов [28, 29].

3. Субстрат-1 рецептора инсулина (IRS1), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) и протеинкиназа-В (Akt). Последняя фосфорилирует и тем самым ингибирует гликогенсинтазу-3 (GSK3), что увеличивает относительную активность факторов транскрипции LAP и ATF4, стимулирующих дифференцировку остеобластов и минерализацию костного матрикса, а также обладающих антионкогенным эффектом [28, 30].

4. Сигнальный регуляторный белок α (SIRPα/SHPS1) и нерецепторные тирозинфосфатазы SHP1/2. Нормальная активность SHP2, известной также как PTPN11, необходима для протекания гемопоэза, клеточной миграции, транскрипции, функционирования иммунных контрольных точек, регуляции клеточного цикла, апоптоза и онкотрансформации. Кроме этого, SHP2-доменсодержащие белки позволяют достичь полной возможной активности эффекторам вышеупомянутой оси ERK1/2 [28, 31].

5. Адаптерный белок SH2B1, дополнительно повышающий активность JAK2 и облегчающий рекрутирование ей различных нижележащих сигнальных белков, а также модулирующий активность путей JAK1 и JAK3. Посредством взаимодействия с JAK2, а также благодаря собственным свойствам скаффолда SH2B1 оказывает положительное влияние на подвижность элементов цитоскелета и способность клетки к адгезии и миграции [28].

СТГ также напрямую без участия GHR активирует нерецепторные мембраноассоциированные тирозинкиназы семейства Src (SFK), принимающие участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, тканеобразования, эмбрионального развития, ангиогенеза, воспаления, активации В-лимфоцитов и иных иммунных механизмов. В число полифункциональных сигнальных молекул, активируемых SFK, входят c-Jun-N-терминальные киназы (JNK), STAT, ERK1/2 и PI3K [32].

Посредством активации STAT5b СТГ индуцирует экспрессию инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), обладающего прямым анаболическим и пропролиферативным действием, реализуемым эндо-, пара- и аутокринным путями. Циркулирующий пул IGF1 на 75% имеет происхождение в печени и на 25% – в мышечной, костной, хрящевой и белой жировой тканях [33]. Основным биологически активным сплайс-вариантом IGF1 является IGF1-Ea, однако для скелетных мышц особое значение имеет вариант IGF1-Ec, известный также как механический фактор роста (MGF). MGF является одним из основных эффекторов СТГ в хондроцитах эпифизарной пластинки в период роста костей, а также стимулирует миграцию и пролиферацию миобластов в ходе репарации мышечной ткани после интенсивных нагрузок и механического повреждения [34]. Кроме этого, установлено, что в скелетных мышцах преобладает не сам IGF1, а его предшественник про-IGF1 в свободной и гликозилированной формах, которые облегчают связывание зрелого IGF1 с рецептором и пролонгируют его эффекты [35]. IGF2 также играет немаловажную роль в пре- и постнатальном развитии тканей опорно-двигательного аппарата, однако его экспрессия находится вне контроля СТГ [33].

Рецептор IGF1 (IGF1-R), имеющий высокую степень гомологии и структурного сходства с рецептором инсулина (IR), обладает внутренней тирозинкиназной активностью. При связывании с внеклеточным доменом агониста IGF1 фосфорилирует общие с IR субстраты IRS1 и Shc, что усиливает вышеописанную активацию путей PI3K/Akt и Shc/ERK1/2, вызванную СТГ напрямую. Экспрессию IGF1-R индуцируют внутриклеточные рецепторы андрогенов и эстрогенов, негистоновый белок хроматина HMBA1, Krüppel-подобный фактор 6 (KLF6), факторы транскрипции E2F1 и c-Jun, угнетают – многие антионкогены и онкосупрессоры, такие как p53, белок-1 опухоли Вильмса (WT1), супрессор фон Гиппеля – Линдау (vHL), ген-1 рака молочной железы (BRCA1) [33].

Посредством вышеперечисленных механизмов, а также путем паракринного сигналинга СТГ/IGF1 выступают в роли универсальных стимуляторов активации стволовых клеток, пролиферации, дифференцировки, клеточной подвижности, ангиогенеза и тканеобразования. В состоянии покоя и после потребления пищи СТГ проявляет анаболическое действие, синергичное таковому инсулина, стимулирует биосинтез белка и аминокислот, тормозит их расщепление и окисление, способствует формированию жировых и гликогеновых депо [36]. При голодании и стрессе он оказывает контринсулярные эффекты, направленные в первую очередь на сохранение безжировой массы и запасов белка, включая активацию гликогенолиза, липолиза, β-окисления жирных кислот и кетогенеза. Длительная экспозиция к высоким уровням СТГ (например, при продолжающемся выраженном стрессе) создает условия для формирования инсулинорезистентности за счет сдвига обмена в сторону расщепления липидов и замедления утилизации глюкозы [36].

Абсолютный дефицит СТГ или тканевая резистентность к нему могут сопровождаться индукцией миостатина (фактора роста и дифференцировки-8) – секретируемого селективного ингибитора роста и дифференцировки скелетных миоцитов [37]. Одновременно наблюдается угнетение экспрессии и процессинга пептидного гормона иризина, обладающего пропролиферативным эффектом и регулирующего энергетический обмен клеток скелетной мускулатуры и жировой ткани [38]. Существуют данные в пользу необходимости IGF1 и/или его нижележащих мишеней для поддержания нормальных уровней экспрессии миозина [39] и транскрипционного фактора миогенина [40].

Адекватный сигналинг СТГ/IGF1 также необходим для физиологического подавления активности

убиквитин-протеасомной клеточной системы и предупреждения избыточной деградации скелетномышечных волокон. При угнетении пути IGF1/PI3K/Akt наблюдается повышение активности транскрипционного фактора FOXO3, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию атрогина-1 (FBXO32) и MuRF1 (TRIM63) – специфичных для скелетных мышц убиквитинлигаз, опосредующих деградацию внутриклеточных белков. Гиперактивация FOXO3 также ассоциирована с угнетением активации и замедлением дифференцировки миосателлитов и увеличением скорости апоптоза зрелых миоцитов [41, 42].

СОМАТОТРОПНАЯ ОСЬ ПРИ СТАРЕНИИ, БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ И САРКОПЕНИИ

В патогенезе старческой саркопении важную роль играет снижение продукции ряда гормонов и факторов, стимулирующих рост мышечной массы, включая СТГ, IGF1, MGF, грелин, тестостерон и дегидроэпиандростерон, а также уменьшение соотношения СТГ/IGF1, что объединяется в понятие соматопаузы. Для саркопении, ассоциированной с патологиями гепатобилиарной системы, относительно бóльшее значение может иметь снижение продукции IGF1 вследствие поражения печени и нарушения ее функций [24, 43]. Кроме этого, наблюдаемая при НАЖБП/НАСГ инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия является важнейшим отрицательным регулятором активности СТГ и IGF1 [44].

Секреция СРГ, ССТ и СТГ носит пиковый (импульсный) характер, причем амплитуда и частота пиков существенно изменяются в рамках циркадных ритмов, а также по мере взросления и старения организма. Начиная с 30-летнего возраста среднесуточная секреция СТГ уменьшается на 15% в течение каждых последующих 10 лет жизни, к 55 годам снижаясь приблизительно до 25 мкг/кг/д, что составляет менее 20% от пиковых значений, наблюдаемых в период пубертата. Возрастные изменения затрагивают преимущественно амплитуду, но не частоту пиков секреции, и в первую очередь «сглаживают» высокоамплитудные ночные пики [45], критически важные для роста скелетных мышц [46].

В качестве возможных механизмов снижения секреции СТГ с возрастом предложены уменьшение продукции грелина и чувствительности к нему гипофиза, относительное усиление отрицательной обратной связи через IGF1, снижение интенсивности нисходящей стимуляции от гипоталамуса, а также относительное повышение активности ССТ. С учетом наблюдаемого сохранения чувствительности соматотрофов как к СРГ, так и к IGF1 предполагается, что возрастное снижение секреции СТГ в целом носит мультифакториальный характер и может иметь происхождение на уровнях выше гипофиза [45]. Отмечается, что соматотрофы при старении становятся избирательно менее восприимчивы к влиянию физической активности, что достаточно сложно для диагностики в условиях клинической практики, но может вносить свой вклад в развитие саркопении в долгосрочной перспективе [45].

В кровеносном русле порядка 50% 22 кДа-СТГ находятся в депонированном состоянии за счет взаимодействия с высокоаффинным СТГ-связывающим белком (GHBP), и еще от 5 до 20% – с низкоаффинными вариантами GHBP. Имеются основания предполагать, что уровень GHBP за счет замедления клиренса СТГ может прямо коррелировать с его тканевой доступностью и, следовательно, общей биологической активностью [47]. После 60 лет плазменные концентрации GHBP линейно снижаются у лиц обоих полов [48], однако у мужчин, по некоторым данным, снижение может начинаться на несколько десятилетий раньше [49].

Старение ассоциировано с уменьшением базальных уровней грелина, доли его ацилированной (активной) формы и выраженности его постпрандиальной продукции, что не только вносит вклад в формирование относительного СТГ-дефицита, но и обусловливает снижение аппетита и, как следствие, поступление в организм питательных веществ [50, 51]. Уменьшение плазменных уровней грелина также характерно для многих патологий печени, включая НАЖБП, алкогольную болезнь печени (АБП), хронические вирусные гепатиты, компенсированный и декомпенсированный цирроз. При этом между тяжестью поражения печени и степенью дефицита грелина, как правило, отмечается двусторонняя прямая корреляция и взаимное усугубление по мере прогрессирования заболевания [21, 52].

Продукция IGF1 демонстрирует наиболее заметное снижение в возрасте 21–50 лет, уменьшаясь в среднем вдвое по сравнению с максимальными значениями к 30 годам, после чего выходит на плато до 70 лет [53]. Циркулирующий IGF1 является маркером нутритивного статуса, особенно у пожилых людей, и демонстрирует параболическую корреляцию с индексом массы тела: как недостаток, так и избыток массы тела ассоциирован со снижением концентрации IGF1 в крови [53]. У больных хроническими патологиями печени, в т. ч. при пренеопластических изменениях и гепатоцеллюлярном раке (ГЦР), наблюдается уменьшение тканевой экспрессии и сывороточных концентраций IGF1, происходящее под влиянием провоспалительных цитокинов, реактивных форм кислорода и азота и других возможных факторов [43].

У пожилых людей обнаружены разнонаправленные изменения как общих уровней IGF-связывающих белков (IGFBP1-6), осуществляющих транспорт и депонирование IGF1 [54], так и связывающей способности их различных изоформ [55]. Абсолютный дефицит GHBP, IGF1, его основного белка-переносчика IGFBP3 и вспомогательной связывающей субъединицы ALS может являться маркером старческой саркопении, при этом не будучи характерным для гериатрических пациентов с нормальной мышечной массой и функцией [56].

В отношении же уровней перечисленных маркеров при хронических болезнях печени имеются неоднозначные данные. Так, у больных стеатозом печени с ожирением наблюдается повышение сывороточных концентраций GHBP и IGFBP-3 с одновременным снижением пиков

секреции СТГ и IGF1 и отсутствием значимых изменений со стороны ALS [57]. НАСГ (по данным *in vitro*) был ассоциирован со значительным угнетением трансляции и экспрессии IGF1 и IGFBP3 в гепатоцитах человека [43]. Экспериментальные результаты позволяют предполагать, что пул IGF1 при этом может перераспределяться в пользу активированных и гиперэкспрессирующих IGF1-R звездчатых клеток печени, дополнительно стимулируя их пролиферацию и продукцию ими коллагена [58]. Кроме этого, в исследованиях на грызунах было показано, что при прогрессии НАСГ может иметь место усиливающийся сдвиг экспрессии в сторону изоформы IGF2, во взрослом организме не являющейся основной для реализации эффектов СТГ, но обладающей потенциальной стеато- и протоонкогенной активностью [43].

Прогрессия НАЖБП, и в частности неалкогольного фиброза печени, в клинических исследованиях была ассоциирована с увеличением сывороточных уровней IGFBP1 и IGFBP5 и одновременным уменьшением соотношения IGF1/IGFBP3, отражающего тканевую биодоступность IGF1 [43]. Обратная корреляция между IGF1/IGFBP3 и выраженностью стеатоза печени, по-видимому, сохраняется вне зависимости от возраста, что позволяет предполагать взаимоотягощающее влияние двух этих факторов у пожилых пациентов с НАЖБП. Абсолютный дефицит IGF1, IGF2 и/или IGFBP3 является предиктором прогрессии, декомпенсации, смерти и развития ГЦР у больных циррозом печени, дефицит IGF1 – также смерти в раннем периоде после трансплантации печени [43].

Наряду с инсулинорезистентностью, гипераммониемией, хроническим воспалением и оксидативным стрессом, дисрегуляция соматотропной оси рассматривается как один из основных патогенетических механизмов, связывающих заболевания печени и саркопению [5, 12, 41, 59]. Уровни свободных СТГ и IGF1 демонстрируют обратную корреляцию как с индексом стеатоза печени (FLI), так и с отношением TrFM/ASM (масса жировой ткани на туловище/масса аппендикулярных скелетных мышц), отражающим тяжесть саркопенического ожирения [60]. Сниженные концентрации IGF1 ассоциированы с выраженностью саркопении и астенического синдрома при алкогольном гепатите [61], а также дополнительно коррелируют с тяжестью остеодистрофии и могут быть использованы в качестве предиктора асцита, печеночной энцефалопатии и смерти при декомпенсированном алкогольном циррозе печени [62]. Данные клинических исследований позволяют предположить, что аналогичные взаимосвязи справедливы и для аутоиммунных холестатических заболеваний печени [63, 64].

ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ СОМАТОТРОПНОЙ ОСИ

Современные подходы к фармакологической модуляции соматотропной оси могут затрагивать различные ее уровни от регуляции секреции СТГ гипофизом до реализации внутриклеточных сигнальных путей через GH-R и IGF1-R. В нескольких доклинических исследованиях на моделях НАЖБП и НАСГ была подтверждена эффективность препаратов СТГ и IGF1 для уменьшения тяжести как поражения печени, так и сопутствующей саркопении [65, 66]. Тем не менее сейчас соединения – модуляторы соматотропной оси разрабатываются в первую очередь для коррекции СТГ-дефицита у детей или взрослых; меньшее их число изначально позиционируется для коррекции старческой слабости, саркопении и кахексии онкобольных [67].

Исторически первым препаратом, используемым для лечения гипофизарного нанизма, был нативный СТГ, экстрагируемый из трупных гипофизов человека, однако с 1985 г. его применение было запрещено ввиду риска трансмиссии прионных заболеваний [68]. Нативная форма была на время замещена рекомбинантным метионил-СТГ (соматремом), который, в свою очередь, вышел из употребления с появлением биосинтетического СТГ (МНН соматропин), идентичного эндогенному. В настоящий момент применяются за рубежом биоинженерные аналоги, модификации и пролекарства СТГ соматрогон, сомапацитан, соматропин пэгилированный, лонапэгсоматропин; в клинической разработке находятся эфтансоматропин альфа (GX-H9) и др.[2] [69]. Использование СТГ для коррекции саркопении в исследованиях обеспечивало значимое увеличение мышечной массы, однако демонстрировало минимальную эффективность или ее отсутствие в отношении силы и функции скелетных мышц [70].

Рекомбинантный СРГ под международным непатентованным наименованием (МНН) соматорелин применяется в Великобритании в качестве диагностического средства для выявления дефицита СТГ (GHRH Ferring®)[3], а также изучался в клинических исследованиях по ряду показаний, включая саркопению и мышечную слабость, ассоциированные со старением[4]. Стабилизированное путем транс-3-гексеноилирования производное СРГ тезаморелин (Egrifta SV®) зарегистрировано для лечения ВИЧ-ассоциированной липодистрофии[5], однако также оценивается на предмет эффективности в отношении снижения физической работоспособности у ослабленных ВИЧ-инфицированных больных[6]. Получены и находятся на разных стадиях разработки функциональные фрагменты человеческого и свиного СРГ, их модификации и биоконъюгаты, включая серморелин, рисморелин, CJC-1295 и др.[7] [71, 72].

Эффективность и безопасность биосинтетического грелина (МНН леноморелин) как стимулятора аппетита, набора массы тела и повышения физической работоспособности оцениваются в клинических исследованиях I–III фаз при кахексии и саркопении у онкобольных,

[2] The United States Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.
[3] UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Available at: https://products.mhra.gov.uk.
[4] The United States Clinical Trial Register. Three Month Treatment of Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) in the Elderly. Available at: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01410799.
[5] The United States Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.
[6] The United States Clinical Trial Register. Tesamorelin as an Adjunct to Exercise for Improving Physical Function in HIV (TRIUMPH). Available at: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554717.
[7] Sermorelin acetate: Summary Report. 2020; 32 p. Available at: https://archive.hshsl.umaryland.edu/bitstream/handle/10713/14877/Sermorelin%20acetate_Final_2020_12.pdf.

нервной анорексии и старческой астении[8]. В группу синтетических агонистов GHS-R_{1a}, известных также как миметики грелина и СТГ-рилизинг-пептиды, входят несколько аналогов мет-энкефалина, лишенных опиоидергической активности. GHRP-6 и его более селективное производное GHRP-2 (пралморелин) у здоровых молодых и пожилых добровольцев увеличивали секрецию СТГ, превосходя по активности СРГ, однако их применение также сопровождалось значимым выбросом пролактина, адренокортикотропного гормона и кортизола. Кроме этого, как и в случае СРГ, их целевой эффект значительно уменьшался при одновременном употреблении пищи, богатой углеводами и жирами, что потенциально ограничивало их терапевтическую ценность [73, 74]. Пралморелин (GHRP Kaken 100®) и псевдопептид маciморелин (Macrilen®) одобрены в различных странах только для проведения диагностических проб на СТГ-дефицит[9]. Разработка нескольких других пептидных миметиков грелина (эксаморелин, табиморелин, ипаморелин, реламорелин) была прекращена, во многих случаях из-за неудовлетворительного профиля безопасности, связанного с низкой тканевой селективностью[10] [26, 75].

К непептидным агонистам GHS-R_{1a} относятся ибутаморен, капроморелин, анаморелин, HM01 и др. [76]. Ибутаморен (MK-677, LUM-201) способствовал сохранению и набору безжировой и общей массы тела у здоровых добровольцев пожилого и старческого возраста, а также замедлял резорбцию костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом в сочетании с алендроновой кислотой. Капроморелин (Elura®) в клинических исследованиях, проведенных до его регистрации в качестве ветеринарного препарата, повышал мышечную массу, облегчал подъем по лестнице, увеличивал скорость и улучшал координацию в тесте тандемной ходьбы у пожилых людей с нетяжелыми двигательными расстройствами [77]. Анаморелин (Adlumiz®) одобрен в Японии для коррекции кахексии у больных злокачественными новообразованиями легких и пищеварительного тракта [78].

Агонисты IGF1-R включают рекомбинантный IGF1 мекасермин, используемый для коррекции СТГ/IGF1-дефицита у детей, а также его пролонгированный комплекс с IGFBP3 мекасермин ринфабат, в настоящий момент не применяемый[11]. Разрабатываются альтернативные модуляторы сигналинга IGF1, в т. ч. по показанию «саркопения» (TB682)[12]. Предполагается, что IGF1-подобные препараты могут иметь сравнительно бóльшую терапевтическую эффективность, чем СТГ или его миметики, поскольку хроническая экспозиция скелетных мышц к супрафизиологическим уровням СТГ сопровождается развитием локальной резистентности [79]. Наконец, в рамках противоположного подхода к амплификации эффектов СТГ – блокады оси ССТ – разработан экспериментальный антагонист SST-R5 SCO-240 [80].

ПРЕПАРАТЫ L-ОРНИТИНА ПРИ САРКОПЕНИИ

L-орнитин, L-орнитина гидрохлорид

L-орнитин (диаминовалериановая кислота) – заменимая двухосновная аминокислота, не входящая в состав белков и присутствующая в организме человека в свободном виде. L-орнитин является лимитирующим фактором детоксификации аммиака с образованием малотоксичной мочевины и L-аргинина в ходе т. н. цикла мочевины (орнитинового цикла) в гепатоцитах. L-орнитин также выступает в качестве субстрата для биосинтеза полиаминов (путресцина, спермина, спермидина), участвует в обмене пролина, гидроксипролина, глутамина и глутамата. При поражениях печени введение экзогенного L-орнитина позволяет восполнить его пул для работы цикла мочевины и предупредить избыточную активацию альтернативного пути утилизации аммиака – синтез глутамина, обладающий меньшей эффективностью и побочными эффектами в виде гиперпродукции глутамата и обратного высвобождения аммиака в кишечнике. L-орнитин также обладает косвенным антиоксидантным эффектом за счет активации образования глутамата и впоследствии глутатиона [81, 82].

Доклиническими исследованиями установлено, что L-орнитин косвенно стимулирует секрецию СТГ посредством активации экспрессии и релиза грелина в двенадцатиперстной кишке. Сигнал грелина в центральную нервную систему при этом преимущественно передается через локальные GHS-R по афферентным окончаниям блуждающего нерва, в то время как его плазменные и гипоталамические уровни могут изменяться лишь незначительно. Эффект L-орнитина у крыс значительно уменьшался при системной блокаде GHS-R, а также β-адренергических рецепторов, которые являются важнейшим положительным регулятором релиза грелина энтероэндокринными клетками [83–85], но не изменялся при введении антагонистов соматостатина или GHRH [86]. Влияние L-орнитина на соматотропную ось подтверждается значимым стойким увеличением плазменных уровней IGF1, продемонстрированным у здоровых добровольцев (n = 22) [87]. Важное значение для реализации его антисаркопенического действия также может иметь повышение продукции L-аргинина и далее – оксида азота, что приводит к S-нитрозилированию и инактивации кальпаина – Ca^{2+}-регулируемого фермента, участвующего в протеолизе миофибрилл [88].

У молодых крыс-самцов, получавших корм с содержанием 0,5% или 0,7% L-орнитина гидрохлорида на протяжении 10 дней, наблюдали значимое увеличение плазменных уровней СТГ, прямо коррелировавшее с интенсивностью биосинтеза белка в икроножной мышце, печени и головном мозге [89]. При одинаковых массовых

[8] The United States Clinical Trial Register. Individual Dose-escalated Bi-daily Subcutaneously (sc) Ghrelin in Cancer Cachexia: a Phase I/II Study. Available at: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00933361; The United States Clinical Trial Register. Ghrelin With Anorexia Nervosa. Available at: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00825461; The United States Clinical Trial Register. Ghrelin Plus Strength Training in Frail Elderly Study. Available at: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01898611.
[9] The United States Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.
[10] Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of approved drugs (April 2004 to March 2024). Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000269224.pdf.
[11] The United States Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.
[12] TwinPig BioLab. Clinical Development: TB682 (previously TB796). Available at: http://twinpigbio.com/theme/business02/html/tb796.php.

долях в рационе (0,7%) L-орнитин позволял достичь в 2 раза бóльших пиковых концентраций СТГ и значимо большего удельного объема синтеза белка по сравнению с L-аргинином [90]. Вышеописанные эффекты L-орнитина не наблюдались у гипофизэктомированных крыс, что подтверждает гипотезу об их реализации преимущественно за счет стимуляции секреции СТГ [91].

Потенциальные клинические эффекты L-орнитина как секретагога СТГ активно изучаются с последней четверти XX в. В 1972 г. M. Gourmelen et al. сообщили, что системное введение орнитина гидрохлорида сопровождается повышением плазменных уровней СТГ, после чего тест с L-орнитином стал использоваться для выявления СТГ-дефицита в клинике наряду со стимуляционными пробами с СРГ, глюкагоном и др. [92]. У детей от 4 до 14 лет с конституциональной задержкой роста инфузионное введение L-орнитина гидрохлорида (12 г/м^2 площади поверхности тела) сопровождалось значимым повышением уровней СТГ на порядка 70% через 45 мин с приближением к базальным значениям к 90-й мин. Параллельно фиксировалась аналогичная динамика концентраций кортизола с предшествующим пиком выброса АКТГ; у подгруппы пациентов с пангипопитуитаризмом эффекты L-орнитина отсутствовали [93].

В исследованиях эффективности L-орнитина как секретагога СТГ у спортсменов и бодибилдеров при однократном введении получены несколько противоречивые результаты. Так, прием внутрь 1,1 г L-орнитина + 0,75 г L-тирозина (~13,8 и ~9,4 мг/кг соответственно[13]) натощак утром не приводил к значимым изменениям уровней циркулирующего СТГ в течение 3 ч у мужчин-бодибилдеров (n = 7) [94]. Более высокие дозы (40, 100, 170 мг/кг внутрь) у бодибилдеров-мужчин (n = 9) и женщин (n = 3) были ассоциированы с дозозависимым увеличением концентраций СТГ в течение 1,5 ч, однако только наивысшая доза обеспечивала статистически значимый эффект к моменту окончания исследования. Следует отметить, что прием 170 мг/кг L-орнитина также сопровождался нежелательными явлениями в виде спастической боли в животе и диареи у всех участников [95]. 100 мг/кг L-орнитина гидрохлорида не влияли на сывороточные уровни СТГ у молодых здоровых нетренированных мужчин (n = 10) при последующей нагрузке с отягощением [96].

Смешанные результаты были также получены для комбинаций L-орнитина с другими аминокислотами, включая L-изомеры аргинина, лизина, фенилаланина, метионина и др., что может объясняться малыми выборками и высокой гетерогенностью как параметров участников, так и экспериментальных протоколов [97]. В проведенных исследованиях женщины, как правило, демонстрировали более выраженный и воспроизводимый ответ на введение аминокислот в эквивалентных с мужчинами дозах; сравнительно бóльшая эффективность препаратов была также характерна для лиц младше 19 лет (ответ у 100%) по сравнению с участниками в возрасте 20–29 (44%) и 30–71 лет (18%) [97].

[13] Рассчитано на основании приведенных в источнике данных массы тела.

Влияние длительного (5 нед.) приема комбинации L-орнитина и L-аргинина (1 г + 2 г × 25 приемов) на выносливость и объем мышечной массы у мужчин при высокоинтенсивных нагрузках оценивалось в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n = 22). У добровольцев, получавших аминокислоты, наблюдали значимо больший прирост мышечной массы, лучшую переносимость нагрузок и меньшие концентрации гидроксипролина в моче, отражающие скорость распада коллагена и резорбции костей [98]. В другом исследовании схожего дизайна комбинация L-орнитина, L-аргинина и цианокобаламина (2.2 г + 3 г + 12 мг 2 р/д в течение 3 нед.) значимо увеличивала плазменные уровни СТГ в период тренировки и восстановления, но не покоя, и уровни IGF1 – во всех трех периодах у профессиональных спортсменов (n = 17) при регулярных силовых тренировках. Кроме этого, при приеме аминокислотной смеси наблюдалось снижение постнагрузочных уровней IGFBP3 и продукции молочной кислоты во время выполнения нагрузок [99].

L-орнитин-L-аспартат

Наиболее часто L-орнитин применяется в качестве гепатопротекторного средства с первичным гипоаммониемическим эффектом в виде средней соли с L-аспарагиновой кислотой (LOLA). L-аспартат дополнительно стимулирует протекание реакций орнитинового цикла, принимает участие в биосинтезе азотистых оснований, выступает в роли субстрата для образования интермедиатов цикла трикарбоновых кислот и опосредует его сопряжение с электронтранспортной цепью через малат-аспартатный челнок [82]. LOLA является базисным средством патогенетической коррекции гипераммониемии при циррозе печени, НАЖБП и других хронических патологиях органа, а также проявлений печеночной энцефалопатии у больных с печеночной недостаточностью [100, 101]. Поскольку гипераммониемия имеет прямую патогенетическую взаимосвязь с саркопенией, LOLA считается одним из наиболее эффективных средств комплексной терапии последней наряду с рифаксимином [81, 102].

Курсовое пероральное введение LOLA крысам с портокавальным анастомозом сопровождалось значимым уменьшением гипераммониемии, экспрессии миостатина, маркеров клеточного стресса и аутофагии, увеличением безжировой массы тела, силы хвата конечностями, массы и диаметра мышечных волокон, восстановлением нормального соотношения волокон I и II типов [41]. На мышиной модели саркопенического ожирения при НАСГ LOLA также способствовал набору безжировой массы тела, увеличению силы хвата и среднего диаметра скелетномышечных волокон [103]. У мутантных мышей *foz/foz*, страдающих генетически детерминированными метаболическим синдромом, прогрессирующим НАСГ и фиброзом печени, профилактическое (но не лечебное) введение LOLA уменьшало проявления миостеатоза и способствовало сохранению мышечной функции в отсутствие значимых изменений со стороны как обмена аммиака, так и морфологии печени [104].

У взрослых больных НАСГ без сахарного диабета прием LOLA (60–80 мг/кг/д в течение 2 мес.) в дополнение к соблюдению диеты и модификации образа жизни сопровождался нормализацией активности печеночных ферментов и снижением доли атерогенных фракций липидов крови, сопряженными со значимым повышением уровня циркулирующего СТГ [105]. При различных хронических заболеваниях печени (НАЖБП, ЦП) и гипераммониемии дополнительное назначение LOLA (9 г/д в течение 1 мес.) позволило достичь значимо большего увеличения силы сжатия кисти и снижения общей тяжести саркопении по данным опросника SARC-F, нежели только схемы базисной терапии [106].

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, включившего 34 пациента с компенсированным ЦП и минимальной печеночной энцефалопатией, прием LOLA (6 г 3 р/д в течение 3 мес.) был ассоциирован со значимым увеличением толщины кожной складки над бицепсом и повышением субъективно оцениваемого общего уровня энергии, однако не оказывал влияния на толщину складок других локализаций, результаты кистевой динамометрии и теста 6-минутной ходьбы [107]. В проспективном когортном исследовании с участием 42 больных с гипераммониемией на фоне декомпенсированного ЦП курсовая терапия LOLA (3 г 3 р/д в течение 3 мес.) способствовала росту объемов мышц плеча, показателей силы квадрицепсов и результатов тестов на равновесие вне зависимости от концентраций аммиака в капиллярной крови. Сила сжатия кисти в результате лечения повышалась в большей степени у женщин, нежели у мужчин [108].

L-орнитина α-кетоглутарат

Определенный интерес в аспекте коррекции саркопении представляет L-орнитина α-кетоглутарат (оксоглутарат) (OAKG), для которого показано наличие анаболического, иммуностимулирующего, антиостеопоротического эффектов и положительного влияния на проницаемость кишечной стенки. Альфа-кетоглутарат является ключевым интермедиатом цикла трикарбоновых кислот, одним из неэнзиматических эндогенных антиоксидантов, предшественником цитруллина, α-кетоизокапроата, глутамата и γ-аминомасляной кислоты, модулятором активности лейкотриенов, обладает инсулин-сенситизирующей, актопротекторной, антиостеосаркопенической и сенолитической активностью [109]. В качестве возможных молекулярных механизмов действия α-кетоглутарата рассматриваются повышение численности и стабильности β_2-адренергических рецепторов путем угнетения экспрессии пролилгидроксилазы-3, а также ингибирование скелетномышечного протеолиза, вызываемого кортикостероидами [110].

В условиях животных моделей ишемически-реперфузионного поражения печени и НАЖБП OAKG обладал противовоспалительным, антистеатозным, антиадипогенным и гиполипидемическим действием [111, 112]. В клинических исследованиях препарат использовался для уменьшения гипераммониемии на терминальных стадиях печеночной недостаточности; его эффективность в отношении печеночной энцефалопатии была невелика, однако внимание на себя обращало значимое улучшение нутритивного статуса больных [113]. Предположительно, для коррекции остеосаркопении среди многочисленных эффектов OAKG одними из важнейших могут быть стимуляция митохондриальной энергопродукции и биосинтеза белка, обусловленных увеличением образования цитруллина из обоих входящих в его состав компонентов. Кроме этого, OAKG способен повышать эффективность расщепления и утилизации пищевых аминокислот в кишечнике, улучшать кровоснабжение и функцию эндотелия сосудов скелетных мышц [109, 114].

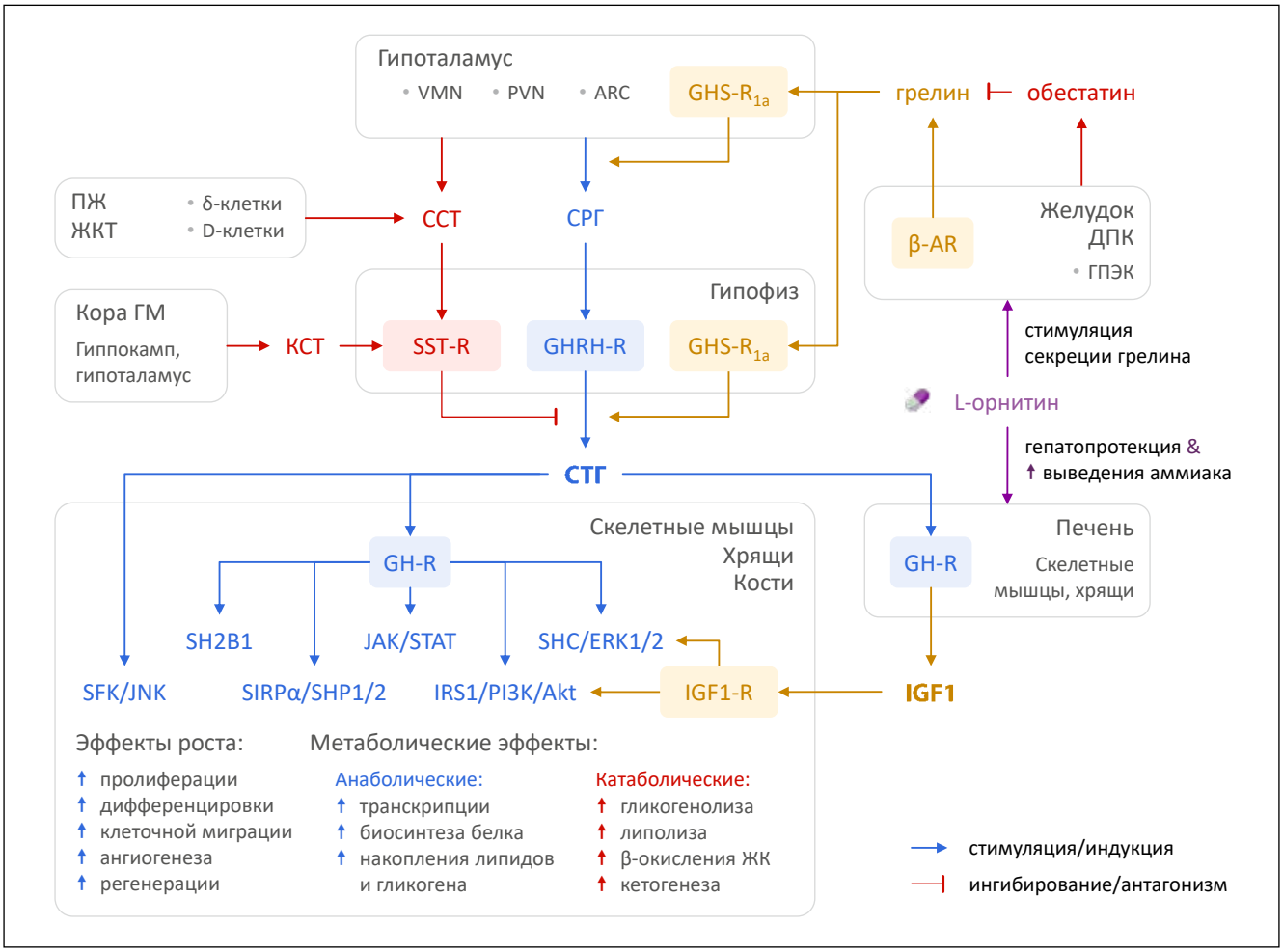
В эксперименте на крысах метаболические эффекты OAKG превосходили таковые α-кетоглутарата и L-орнитина по отдельности [114], что может объясняться синергичным взаимодействием этих соединений как субстратов синтеза глутамина, пролина и аргинина [113]. OAKG (350 мг/кг/д или 20 г/д) ускорял рубцевание, репарацию и регенерацию тканей у пациентов с послеоперационными ранами и ожогами, стимулировал аппетит и набор мышечной массы при синдроме мальнутриции у пожилых людей [109, 115, 116]. Введение 350 мг/кг/д OAKG парентерально в течение 3 дней после оперативного вмешательства на брюшной полости позволило уменьшить потерю глутамина скелетными мышцами практически в 2 раза, не уступая по эффективности самому глутамину [117]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием 185 пожилых пациентов в восстановительном периоде после острых заболеваний или хирургических операций OAKG (10 г/д внутрь в течение 2 мес.) улучшал нутритивный статус, общий аппетит и аппетит к мясным продуктам, стимулировал набор общей массы тела и повышал качество жизни, однако не оказывал значимого влияния на величину окружности плеча по сравнению с плацебо [118].

Основные механизмы реализации эффектов соматотропной оси, ее регуляции и влияния на нее L-орнитина отражены на *рисунке*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на обширный список экспериментальных препаратов с потенциальной эффективностью, фармакологическая коррекция саркопении по настоящее время представляет собой открытую проблему. Одним из современных подходов к ее решению является положительная модуляция оси СТГ/IGF1, для которой предложен ряд соединений, включая миметики СТГ, СРГ, грелина, агонисты IGF1-R, антагонисты ССТ. Для коррекции саркопении и миостеатоза на фоне хронических патологий печени перспективным представляется применение препаратов L-орнитина (гидрохлорида, L-аспартата, α-кетоглутарата), являющегося секретагогом СТГ и стимулятором биосинтетических процессов, а также обладающего гипоаммониемической, косвенной антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют

● ***Рисунок.*** Основные механизмы функции соматотропной оси, ее регуляции и влияния на нее L-орнитина
● ***Figure.*** Principal mechanisms for somatotropic axis function, its regulation, and the effects of L-ornithine thereon



ГМ – головной мозг, ГПЭК – грелинпродуцирующие энтероэндокринные клетки, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЖК – жирные кислоты, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, КСТ – кортистатин, ПЖ – поджелудочная железа, СРГ – соматотропин-рилизинг-гормон, ССТ – соматостатин, СТГ – соматотропный гормон, Akt – протеинкиназа-B, AR – адренорецептор, ARC – дугообразное ядро, ERK1/2 – киназа-1/2, регулируемая внеклеточным сигналом, GH-R – рецептор соматотропного гормона, GHRH-R – рецептор соматотропин-рилизинг-гормона, GHS-R_{1a} – рецептор секретагогов соматотропного гормона-1a, IGF1 – инсулиноподобный фактор роста-1, IGF1-R – рецептор инсулиноподобного фактора роста-1, IRS1 – субстрат-1 рецептора инсулина, JAK – янус-киназа, JNK – c-Jun-N-терминальная киназа, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, PVN – перивентрикулярное ядро, SH2B1 – адаптерный белок SH2B1, SHC – Src-гомологичный домен-2-содержащий белок, SFK – киназа семейства Src, SHP1/2 – Src-гомологичный домен-2-содержащая фосфатаза-1, SIRPα – сигнальный регуляторный белок-α, SST-R – рецептор соматостатина, STAT – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции, VMN – вентромедиальное ядро

о том, что перечисленные анионы обладают синергизмом с L-орнитином и оказывают положительное влияние на прирост безжировой массы тела, баланс биосинтеза белка и протеолиза, кровоснабжение скелетной мускулатуры, репарацию и регенерацию тканей, нутритивный статус, переносимость физических нагрузок и субъективно оцениваемый уровень энергии больных. Возможности применения солей L-орнитина в режимах моно- и политерапии для коррекции различных фенотипов саркопении при отдельных патологиях печени требуют дальнейшего изучения.

Поступила / Received 25.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. 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.
2. Голоунина ОО, Фадеев ВВ, Белая ЖЕ. Современные рекомендации по диагностике саркопении. *Клиническая медицина*. 2023;101(4-5):198–207. https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207. Golounina O, Fadeev VV, Belaya ZhE. Modern guidelines for the diagnosis of sarcopenia. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(4-5):198–207. (In Russ.) https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207.
3. Мокрышева НГ, Крупинова ЮА, Володичева ВЛ, Мирная СС, Мельниченко ГА. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(4):19–26. https://doi.org/10.14341/osteo12465. Mokrysheva NG, Krupinova JA, Volodicheva VL, Mirnaya SS, Melnichenko GA. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(4):19–26. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12465.
4. Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению. *Медицинский совет*. 2019;(4):78–86. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-78-86. Toroptsova NV, Feklistov AY. Musculoskeletal system pathology: focus on sarcopenia and osteosarcopenia. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(4):78–86. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-78-86.
5. Адамова ИГ, Тараки БМ, Ибрагимова ГМ, Федоров ИГ, Мануйлова ОО, Пшенникова ИГ и др. Фенотипические особенности саркопении при жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(18):86–92. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/fenotipicheskie_osobennosti_sarkopenii_pri_zhirovoy_bolezni_pecheni.html. Adamova IG, Taraki BM, Ibragimova GM, Fedorov IG, Manuylova OO, Pshennikova IG et al. Phenotypic Features of Sarcopenia in Fatty Liver Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(18):86–92. (In Russ.)

Available at: https://umedp.ru/articles/fenotipicheskie_osobennosti_sarkopenii_pri_zhirovoy_bolezni_pecheni.html.
6. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1(2):129–133. https://doi.org/10.1007/s13539-010-0014-2
7. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86–99. https://doi.org/10.1002/jcsm.12783.
8. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533.
9. Giri S, Anirvan P, Angadi S, Singh A, Lavekar A. Prevalence and outcome of sarcopenia in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2024;15(1):91100. https://doi.org/10.4291/wjgp.v15.i1.91100.
10. Sun X, Liu Z, Chen F, Du T. Sarcopenia modifies the associations of nonalcoholic fatty liver disease with all-cause and cardiovascular mortality among older adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):15647. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95108-1.
11. 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*. 2024;43(1):84–94. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.11.008.
12. 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.
13. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from ilSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203–209. https://doi.org/10.1093/ageing/afs194.
14. Салимов УР, Стома ИО, Федорук ДА, Ковалев АА, Щерба АЕ, Руммо ОО. Саркопения хронических болезней печени. Можем ли мы предвидеть осложнения? *Трансплантология*. 2022;14(4):408–420. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420.
Salimov UR, Stoma IO, Fedoruk DA, Kovalev AA, Scherba AE, Rummo OO. Sarcopenia in chronic liver disease, can we predict complications? *Transplantologiya*. 2022;14(4):408–420. (In Russ.) https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420.
15. Cesari M, Bernabei R, Vellas B, Fielding RA, Rooks D, Azzolino D et al. Challenges in the Development of Drugs for Sarcopenia and Frailty – Report from the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) Task Force. *J Frailty Aging*. 2022;11(2):135–142. https://doi.org/10.14283/jfa.2022.30.
16. Rolland Y, Dray C, Vellas B, Barreto PS. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism*. 2023;149:155597. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155597.
17. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–1161. https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9.
18. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:18. https://doi.org/10.1186/s40842-018-0068-1.
19. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(3):123–133. https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.003.
20. de Lecea L, Criado JR, Prospero-Garcia O, Gautvik KM, Schweitzer P, Danielson PE et al. A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating properties. *Nature*. 1996;381(6579):242–245. https://doi.org/10.1038/381242a0.
21. Elaghori A, Salem PES, Azzam E, Abu Elfotoh N. Ghrelin level in patients with liver cirrhosis. *Acta Endocrinol*. 2019;15(1):62–68. https://doi.org/10.4183/aeb.2019.62.
22. Devesa J. The Complex World of Regulation of Pituitary Growth Hormone Secretion: The Role of Ghrelin, Klotho, and Nesfatins in It. *Front Endocrinol*. 2021;12:636403. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.636403.
23. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *J Neuroendocrinol*. 2010;22(7):793–804. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02019.x.
24. Булгакова СВ, Тренева ЕВ, Захарова НО, Горелик СГ. Старение и гормон роста: предположения и факты (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(12):708–715. https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715.
Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, Gorelik SG. Aging and growth-hormone: assumptions and facts (review of literature). *Klinichescheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(12):708–715 (In Russ.) https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715.
25. Ho KK, O'Sullivan AJ, Burt MG. The physiology of growth hormone (GH) in adults: translational journey to GH replacement therapy. *J Endocrinol*. 2023;257(2):e220197. https://doi.org/10.1530/JOE-22-0197.
26. Луценко АС, Нагаева ЕВ, Белая ЖЕ, Чухачева ОС, Зенкова ТС, Мельниченко ГА. Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(5):373–388. https://doi.org/10.14341/probl10322.
Lutsenko AS, Nagaeva EV, Belaya ZhE, Chukhacheva OS, Zenkova TS, Melnichenko GA. Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency. *Problemy Endokrinologii*. 2019;65(5):373–388. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl10322.
27. Дедов ИИ, Безлепкина ОБ, Панкратова МС, Нагаева ЕВ, Райкина ЕН, Петеркова ВА. Гормон роста – 30 лет клинической практики: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(1):4–12. https://doi.org/10.14341/probl13432.
Dedov II, Bezlepkina OB, Pankratova MS, Nagaeva EV, Raykina EN, Peterkova VA. Growth hormone – 30 years of clinical practice: past, present, future. *Problemy Endokrinologii*. 2024;70(1):4–12. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/probl13432.
28. Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways. *Growth Horm IGF Res*. 2016;28:11–15. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.09.002.
29. Ahmed SBM, Prigent SA. Insights into the Shc Family of Adaptor Proteins. *J Mol Signal*. 2017;12:2. https://doi.org/10.5334/1750-2187-12-2.
30. Piwien-Pilipuk G, Van Mater D, Ross SE, MacDougald OA, Schwartz J. Growth hormone regulates phosphorylation and function of CCAAT/enhancer-binding protein beta by modulating Akt and glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem*. 2001;276(22):19664–19671. https://doi.org/10.1074/jbc.M010193200.
31. Welsh CL, Allen S, Madan LK. Setting sail: Maneuvering SHP2 activity and its effects in cancer. *Adv Cancer Res*. 2023;160:17–60. https://doi.org/10.1016/bs.acr.2023.03.003.
32. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Front Endocrinol*. 2018;9:35. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00035.
33. LeRoith D, Holly JMP, Forbes BE. Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors. *Mol Metab*. 2021;52:101245. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101245.
34. Liu Y, Duan M, Zhang D, Xie J. The role of mechano growth factor in chondrocytes and cartilage defects: a concise review. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2023;55(5):701–712. https://doi.org/10.3724/abbs.2023086.
35. Durzyńska J, Philippou A, Brisson BK, Nguyen-McCarty M, Barton ER. The pro-forms of insulin-like growth factor I (IGF-I) are predominant in skeletal muscle and alter IGF-I receptor activation. *Endocrinology*. 2013;154(3):1215–1224. https://doi.org/10.1210/en.2012-1992.
36. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152–177. https://doi.org/10.1210/er.2008-0027.
37. Liu W, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S, Ezzat S. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5490–5496. https://doi.org/10.1210/jc.2003-030497.
38. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725–1738. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002.
39. Matheny RW Jr, Nindl BC. Loss of IGF-IEa or IGF-IEb impairs myogenic differentiation. *Endocrinology*. 2011;152(5):1923–1934. https://doi.org/10.1210/en.2010-1279.
40. Fang XB, Song ZB, Xie MS, Liu YM, Zhang WX. Synergistic effect of glucocorticoids and IGF-1 on myogenic differentiation through the Akt/GSK-3β pathway in C2C12 myoblasts. *Int J Neurosci*. 2020;130(11):1125–1135. https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1730367.
41. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65(6):2045–2058. https://doi.org/10.1002/hep.29107.
42. Gellhaus B, Böker KO, Schilling AF, Saul D. Therapeutic Consequences of Targeting the IGF-1/PI3K/AKT/FOXO3 Axis in Sarcopenia: A Narrative Review. *Cells*. 2023;12(24):2787. https://doi.org/10.3390/cells12242787.
43. Adamek A, Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1308. https://doi.org/10.3390/ijms19051308.
44. Joo SK, Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl.):S68–S78. https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0358.

45. Hersch EC, Merriam GR. Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):121–129. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18488883.
46. Zaffanello M, Pietrobelli A, Cavarzere P, Guzzo A, Antoniazzi F. Complex relationship between growth hormone and sleep in children: insights, discrepancies, and implications. *Front Endocrinol*. 2024;14:1332114. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1332114.
47. Schilbach K, Bidlingmaier M. Growth hormone binding protein – physiological and analytical aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):671–683. https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.06.004.
48. Maheshwari H, Sharma L, Baumann G. Decline of plasma growth hormone binding protein in old age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):995–997. https://doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772563.
49. Hattori N, Kurahachi H, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M et al. Effects of sex and age on serum GH binding protein levels in normal adults. *Clin Endocrinol*. 1991;35(4):295–297. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb03539.x.
50. Akamizu T, Murayama T, Teramukai S, Miura K, Bando I, Irako T et al. Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure. *J Endocrinol*. 2006;188(2):333–344. https://doi.org/10.1677/joe.1.06442.
51. Di Francesco V, Fantin F, Residori L, Bissoli L, Micciolo R, Zivelonghi A et al. Effect of age on the dynamics of acylated ghrelin in fasting conditions and in response to a meal. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1369–1370. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01732.x.
52. Zhu J, Zhou T, Menggen M, Aimulajiang K, Wen H. Ghrelin regulating liver activity and its potential effects on liver fibrosis and *Echinococcosis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;13:1324134. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1324134.
53. Ильющенко АК, Мачехина ЛВ, Стражеско ИД, Ткачева ОН. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):149–157. https://doi.org/10.14341/omet12934.
Ilyushchenko AK, Machekhina LV, Strazhesko ID, Tkacheva ON. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):149–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omet12934.
54. van den Beld AW, Carlson OD, Doyle ME, Rizopoulos D, Ferrucci L, van der Lely AJ, Egan JM. IGFBP-2 and aging: a 20-year longitudinal study on IGFBP-2, IGF-I, BMI, insulin sensitivity and mortality in an aging population. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(2):109–116. https://doi.org/10.1530/eje-18-0422.
55. Donahue LR, Hunter SJ, Sherblom AP, Rosen C. Age-related changes in serum insulin-like growth factor-binding proteins in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(3):575–579. https://doi.org/10.1210/jcem-71-3-575.
56. Ferrari U, Schmidmaier R, Jung T, Reincke M, Martini S, Schoser B et al. IGF-I/IGFBP3/ALS Deficiency in Sarcopenia: Low GHBP Suggests GH Resistance in a Subgroup of Geriatric Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1698–e1707. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa972.
57. Fusco A, Miele L, D'Uonnolo A, Forgione A, Riccardi L, Cefalo C et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased GHBP and reduced GH/IGF-I levels. *Clin Endocrinol*. 2012;77(4):531–536. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04291.x.
58. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci L, Gaggiotti G et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology*. 1999;29(6):1743–1751. https://doi.org/10.1002/hep.510290632.
59. Шептулина АФ, Джиоева ОН, Драпкина ОМ. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени: общие патогенетические механизмы как возможные мишени терапии и профилактики. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):57–62. https://doi.org/10.17116/profmed20212404157.
Sheptulina AF, Dzhioeva ON, Drapkina OM. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: shared pathogenesis mechanisms as possible targets of therapy and prevention. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(4):57–62. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed20212404157.
60. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, Lenzi A, Donini LM. Fatty Liver Index Associates with Relative Sarcopenia and GH/IGF-1 Status in Obese Subjects. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0145811. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145811.
61. Wadhawan A, Verma N, Kaur P, Garg P, Ralmilay S, Nadda RK et al. Sarcopenia, frailty and growth hormone-insulin like growth factor axis among decompensated and alcohol-associated hepatitis patients. *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(Suppl. 1):102013. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102013.
62. Kaur P, Verma N, Wadhawan A, Garg P, Ralmilay S, Kalra N et al. Insulin-like Growth Factor-1 Levels Reflect Muscle and Bone Health and Determine Complications and Mortality in Decompensated Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2025;15(1):102402. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102402.
63. Saeki C, Oikawa T, Kanai T, Nakano M, Torisu Y, Sasaki N et al. Relationship between osteoporosis, sarcopenia, vertebral fracture, and osteosarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(5):731–737. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001791.
64. Pugliese N, Arcari I, Aghemo A, Lania AG, Lleo A, Mazziotti G. Osteosarcopenia in autoimmune cholestatic liver diseases: Causes, management, and challenges. *World J Gastroenterol*. 2022;28(14):1430–1443. https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i14.1430.
65. Cabrera D, Cabello-Verrugio C, Solís N, San Martín D, Cofré C, Pizarro M et al. Somatotropic Axis Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Beneficial Hepatic and Systemic Effects of Hormone Supplementation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1339. https://doi.org/10.3390/ijms19051339.
66. Tanaka M, Kaji K, Nishimura N, Asada S, Koizumi A, Matsuda T et al. Blockade of angiotensin II modulates insulin-like growth factor 1-mediated skeletal muscle homeostasis in experimental steatohepatitis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2024;1871(2):119649. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119649.
67. Miller BS. What do we do now that the long-acting growth hormone is here? *Front Endocrinol*. 2022;13:980979. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.980979.
68. Laron Z. The Era of Cadaveric Pituitary Extracted Human Growth Hormone (1958–1985): Biological and Clinical Aspects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018;16(Suppl. 1):11–16. https://doi.org/10.17458/per.vol16.2018.la.hghcadavericpituitary.
69. Miller BS. What do we do now that the long-acting growth hormone is here? *Front Endocrinol*. 2022;13:980979. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.980979.
70. Шарашкина НВ, Рунихина НК, Ткачева ОН, Остапенко ВС, Дудинская ЕН. Распространенность, методы диагностики и коррекция саркопении у пожилых. *Клиническая геронтология*. 2016;22(3-4):46–51. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-metody-diagnostiki-i-korrektsiya-sarkopenii-u-pozhilyh/viewer.
Sharashkina NV, Runikhina NK, Tkacheva ON, Ostapenko VS, Doudinskaya EN. Sarcopenia: prevalence, diagnosis and therapeutic options in elderly. *Clinical Gerontology*. 2016;22(3-4):46–51. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-metody-diagnostiki-i-korrektsiya-sarkopenii-u-pozhilyh/viewer.
71. Thompson WW, Anderson DB, Heiman ML. Biodegradable microspheres as a delivery system for rismorelin porcine, a porcine-growth-hormone-releasing-hormone. *J Control Release*. 1997;43(1):9–22. https://doi.org/10.1016/S0168-3659(96)01467-8.
72. Teichman SL, Neale A, Lawrence B, Gagnon C, Castaigne JP, Frohman LA. Prolonged stimulation of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I secretion by CJC-1295, a long-acting analog of GH-releasing hormone, in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):799–805. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1536.
73. Arvat E, di Vito L, Maccagno B, Broglio F, Boghen MF, Deghenghi R et al. Effects of GHRP-2 and hexarelin, two synthetic GH-releasing peptides, on GH, prolactin, ACTH and cortisol levels in man. Comparison with the effects of GHRH, TRH and hCRH. *Peptides*. 1997;18(6):885–891. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00016-8.
74. Camanni F, Ghigo E, Arvat E. Growth hormone-releasing peptides and their analogs. *Front Neuroendocrinol*. 1998;19(1):47–72. https://doi.org/10.1006/frne.1997.0158.
75. Ishida J, Saitoh M, Ebner N, Springer J, Anker SD, von Haehling S. Growth hormone secretagogues: history, mechanism of action, and clinical development. *JCSM Rapid Commun*. 2020;3(1):25–37. https://doi.org/10.1002/rco2.9.
76. Giorgioni G, Del Bello F, Quaglia W, Botticelli L, Cifani C, Micioni Di Bonaventura E et al. Advances in the Development of Nonpeptide Small Molecules Targeting Ghrelin Receptor. *J Med Chem*. 2022;65(4):3098–3118. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02191.
77. Smith RG, Thorner MO. Growth Hormone Secretagogues as Potential Therapeutic Agents to Restore Growth Hormone Secretion in Older Subjects to Those Observed in Young Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(Suppl. 1):38–43. https://doi.org/10.1093/gerona/glad022.
78. Wakabayashi H, Arai H, Inui A. The regulatory approval of anamorelin for treatment of cachexia in patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer in Japan: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(1):14–16. https://doi.org/10.1002/jcsm.12675.
79. Consitt LA, Saneda A, Saxena G, List EO, Kopchick JJ. Mice overexpressing growth hormone exhibit increased skeletal muscle myostatin and MuRF1 with attenuation of muscle mass. *Skelet Muscle*. 2017;7(1):17. https://doi.org/10.1186/s13395-017-0133-y.
80. Nishizaki H, Kagawa T, Sugama J, Kobayashi A, Moritoh Y, Watanabe M. Oral SSTR5 Antagonist SCO-240 for Growth Hormone Stimulation: A Phase I Single-Dose Study in Healthy Individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;115(6):1326–1335. https://doi.org/10.1002/cpt.3212.

81. 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;2019:8182195. https://doi.org/10.1155/2019/8182195.
82. Оковитый СВ, Приходько ВА, Безбородкина НН, Кудрявцев БН. *Гепатопротекторы*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 240 с. https://doi.org/10.33029/9704-6689-6-LIV-1-240.
83. Zhao TJ, Sakata I, Li RL, Liang G, Richardson JA, Brown MS et al. Ghrelin secretion stimulated by {beta}1-adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15868–15873. https://doi.org/10.1073/pnas.1011116107.
84. Date Y. Ghrelin and the vagus nerve. *Methods Enzymol*. 2012;514:261–269. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381272-8.00016-7.
85. Ho YY, Nakato J, Mizushige T, Kanamoto R, Tanida M, Akiduki S, Ohinata K. l-Ornithine stimulates growth hormone release in a manner dependent on the ghrelin system. *Food Funct*. 2017;8(6):2110–2114. https://doi.org/10.1039/c7fo00309a.
86. Taniguchi E, Hattori A, Kurogi K, Hishida Y, Watanabe F, Furuse M, Yasuo S. Temporal patterns of increased growth hormone secretion in mice after oral administration of L-ornithine: possible involvement of ghrelin receptors. *J Vet Med Sci*. 2022;84(9):1283–1287. https://doi.org/10.1292/jvms.22-0125.
87. Ito N, Seki S, Ueda F. Effects of Composite Supplement Containing Collagen Peptide and Ornithine on Skin Conditions and Plasma IGF-1 Levels-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mar Drugs*. 2018;16(12):482. https://doi.org/10.3390/md16120482.
88. Samengo G, Avik A, Fedor B, Whittaker D, Myung KH, Wehling-Henricks M, Tidball JG. Age-related loss of nitric oxide synthase in skeletal muscle causes reductions in calpain S-nitrosylation that increase myofibril degradation and sarcopenia. *Aging Cell*. 2012;11(6):1036–1045. https://doi.org/10.1111/acel.12003.
89. Tujioka K, Yamada T, Aoki M, Morishita K, Hayase K, Yokogoshi H. Dietary ornithine affects the tissue protein synthesis rate in young rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2012;58(4):297–302. https://doi.org/10.3177/jnsv.58.297.
90. Suzumura S, Tujioka K, Yamada T, Yokogoshi H, Akiduki S, Hishida Y et al. Comparison of the Effects of Ornithine and Arginine on the Brain Protein Synthesis Rate in Young Rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2015;61(5):417–421. https://doi.org/10.3177/jnsv.61.417.
91. Tujioka K, Yamada T, Abiko H, Aoki M, Morishita K, Hayase K, Yokogoshi H. Effect of dietary ornithine on the brain protein synthesis rate in hypophysectomized aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2012;58(5):346–353. https://doi.org/10.3177/jnsv.58.346.
92. Gourmelen M, Donnadieu M, Schimpff RM, Lestradet H, Girard F. Effect of ornithine hydrochloride on growth hormone (HGH) plasma levels. *Ann Endocrinol*. 1972;33(5):526–528. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4660448.
93. Evain-Brion D, Donnadieu M, Roger M, Job JC. Simultaneous study of somatotrophic and corticotrophic pituitary secretions during ornithine infusion test. *Clin Endocrinol*. 1982;17(2):119–122. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1982.tb01571.x.
94. Lambert MI, Hefer JA, Millar RP, Macfarlane PW. Failure of commercial oral amino acid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body-builders. *Int J Sport Nutr*. 1993;3(3):298–305. https://doi.org/10.1123/ijsn.3.3.298.
95. Bucci L, Hickson JF Jr, Pivarnik JM, Wolinsky I, McMahon JC, Turner SD. Ornithine ingestion and growth hormone release in bodybuilders. *Nutr Res*. 1990;10(3):239–245. https://doi.org/10.1016/S0271-5317(05)80265-9.
96. Demura S, Yamada T, Yamaji S, Uchiyama M. L-ornithine hydrochloride ingestion increased carbohydrate oxidation but not lipid oxidation during submaximal endurance exercise following resistance exercise. *Adv Biosci Biotechnol*. 2013;4(1):81–88. http://doi.org/10.4236/abb.2013.41012.
97. Chromiak JA, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. *Nutrition*. 2002;18(7-8):657–661. https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00807-9.
98. Elam RP, Hardin DH, Sutton RA, Hagen L. Effects of arginine and ornithine on strength, lean body mass and urinary hydroxyproline in adult males. *J Sports Med Phys Fitness*. 1989;29(1):52–56. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2770269.
99. Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, Chalimoniuk M, Langfort J. Arginine and ornithine supplementation increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 serum levels after heavy-resistance exercise in strength-trained athletes. *J Strength Cond Res*. 2010;24(4):1082–1090. https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181d321ff.
100. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Алексеенко СА, Буеверов АО, Плотникова ЕЮ, Долгушина АИ и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(12):154–172. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-154-172.
Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, Bueverov AO, Plotnikova EY, Dolgushina AI et al. Russian Consensus on “Hyperammonemia in Adults”: The 2021 Version (in English). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(12):154–172. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-154-172.
101. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(1):94–152. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.
Ivashkin VT, Drapkina OM, Maevskaya MV, Raikhelson KL, Okovityi SV, Zharkova MS et al. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(1):94–152. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.
102. 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. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100.
103. Wang ZX, Wang MY, Yang RX, Zhao ZH, Xin FZ, Li Y et al. Ammonia Scavenger Restores Liver and Muscle Injury in a Mouse Model of Non-alcoholic Steatohepatitis With Sarcopenic Obesity. *Front Nutr*. 2022;9:808497. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.808497.
104. Pichon C, Nachit M, Gillard J, Vande Velde G, Lanthier N, Leclercq IA. Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Front Nutr*. 2022;9:1051157. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1051157.
105. Сас ЕИ, Барнакова ВА. Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени. *Медицинский алфавит*. 2020;(17):31–34. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-31-34.
Sas EI, Barnakova VA. Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical Alphabet*. 2020;(17):31–34. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-31-34.
106. Мязин РГ. Изучение эффективности и безопасности применения L-орнитина-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени, осложненных развитием гипераммониемии и саркопении: результаты клинического исследования. *Терапия*. 2024;10(8 Suppl.):223. Режим доступа: https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/45928.
Myazin RG. A study on the efficacy and safety of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of chronic liver diseases complicated by the development of hyperammonemia and sarcopenia: results of a clinical trial. *Therapy*. 2024;10(8 Suppl.):223. (In Russ.) Available at: https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/45928.
107. Pasha Y, Taylor-Robinson S, Leech R, Ribeiro I, Cook N, Crossey M, Marcinkowski H. PWE-091 L-ornithine l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis? *Gut*. 2018;67(Suppl. 1):A117-A118. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233.
108. Островская АС, Маевская МВ, Лобан КМ, Жаркова МС, Шапка МП, Васильцова ЕА и др. Возможности лечения саркопении при циррозе печени гипоаммониемическими средствами. *Медицинский совет*. 2024;18(15):51–60. https://doi.org/10.21518/ms2024-383.
Ostrovskaya AS, Maevskaya MV, Loban KM, Zharkova MS, Shapka MP, Vasiltsova EA et al. Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(15):51–60. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-383.
109. Walrand S. Role of ornithine α-ketoglutarate in sarcopenia. *Nutr Clin Métab*. 2009;23(3):137–148. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2009.06.005.
110. Cai X, Yuan Y, Liao Z, Xing K, Zhu C, Xu Y et al. α-Ketoglutarate prevents skeletal muscle protein degradation and muscle atrophy through PHD3/ADRB2 pathway. *FASEB J*. 2018;32(1):488–499. https://doi.org/10.1096/fj.201700670r.
111. Schuster H, Blanc MC, Genthon C, Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Le Tourneau A et al. Does dietary ornithine alpha-ketoglutarate supplemen-

tation protect the liver against ischemia-reperfusion injury? *Clin Nutr*. 2005;24(3):375–384. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.12.002.
112. Nagaoka K, Mulla J, Cao K, Cheng Z, Liu D, Mueller W et al. The metabolite, alpha-ketoglutarate inhibits non-alcoholic fatty liver disease progression by targeting lipid metabolism. *Liver Res.* 2020;4(2):94–100. https://doi.org/10.1016/j.livres.2020.04.001.
113. Cynober L. Ornithine alpha-ketoglutarate as a potent precursor of arginine and nitric oxide: a new job for an old friend. *J Nutr*. 2004;134(10 Suppl.):2858S-2895S. https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2858s.
114. Jeevanandam M, Holaday NJ, Petersen SR. Ornithine-alpha-ketoglutarate (OKG) supplementation is more effective than its component salts in traumatized rats. *J Nutr*. 1996;126(9):2141–2150. https://doi.org/10.1093/jn/126.9.2141.
115. Wernerman J, Hammarqvist F, von der Decken A, Vinnars E. Ornithine-alpha-ketoglutarate improves skeletal muscle protein synthesis as assessed by ribosome analysis and nitrogen use after surgery. *Ann Surg*. 1987;206(5):674–680. https://doi.org/10.1097/00000658-198711000-00020.
116. Donati L, Ziegler F, Pongelli G, Signorini MS. Nutritional and clinical efficacy of ornithine alpha-ketoglutarate in severe burn patients. *Clin Nutr*. 1999;18(5):307–311. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601539.
117. Wernerman J, Hammarkvist F, Ali MR, Vinnars E. Glutamine and ornithine-alpha-ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism*. 1989;38(Suppl. 1):63–66. https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90144-3.
118. Brocker P, Vellas B, Albarede JL, Poynard T. A two-centre, randomized, double-blind trial of ornithine oxoglutarate in 194 elderly, ambulatory, convalescent subjects. *Age Ageing*. 1994;23(4):303–306. https://doi.org/10.1093/ageing/23.4.303.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Оковитый**
Написание текста – **В.А. Приходько**
Обзор литературы – **В.А. Приходько, С.В. Оковитый**
Редактирование – **С.В. Оковитый**
Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Оковитый**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Okovityi**
Text development – **Veronika A. Prikhodko**
Literature review – **Veronika A. Prikhodko, Sergey V. Okovityi**
Editing – **Sergey V. Okovityi**
Approval of the final version of the article – **Sergey V. Okovityi**

Информация об авторах:

Приходько Вероника Александровна, к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; vaprikhodko@rambler.ru
Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; okovityy@mail.ru

Information about the authors:

Veronika A. Prikhodko, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14a, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; vaprikhodko@rambler.ru
Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14a, Professor Popov St., St Petersburg, 197376, Russia; Professor at Scientific and Clinical Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; okovityy@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-125

Клинический случай / Clinical case

Влияние терапии кортикостероидами на развитие цирроза печени: клиническое наблюдение

О.С. Скуратова✉, prokopova15@mail.ru, **Ю.С. Самойлова, В.В. Реутская, М.С. Самойлов, С.Н. Лагутина, А.А. Пашкова**

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Лекарственные поражения печени – актуальная проблема современной фармакотерапии. Значимость изучения данного вопроса особенно высока в существующих условиях полипрагмазии, гипо- или гипердиагностики заболеваний с недостаточно обоснованным назначением препаратов и их комбинаций. В статье представлено клиническое наблюдение за пациенткой с развившимся декомпенсированным циррозом печени после пульс-терапии метилпреднизолоном. Пациентка обратилась с жалобами на сильные боли и слабость в нижних конечностях, была обследована врачом-неврологом по поводу подозрения на рассеянный склероз – диагноз не подтвердился. Позже была госпитализирована для дальнейшей диагностики, проведено МРТ с обнаружением немногочисленных очаговых изменений, которые были трактованы как демиелинизирующее заболевание ЦНС, в результате чего и была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном. С положительной динамикой была выписана, амбулаторно наблюдалась в кабинете рассеянного склероза, здоровый образ жизни не вела, были эпизоды употребления спиртных напитков. Спустя 4 мес. после последней госпитализации состояние ухудшилось, появилась слабость, одышка. Была госпитализирована и после продолжительного диагностического поиска был установлен окончательный диагноз: «цирроз печени неуточненный. MELD = 22 балла, класс B по Child-Pugh». Описанный клинический случай является примером развития тяжелого лекарственного поражения печени, индуцированного пульс-терапией метилпреднизолоном. Рассеянный склероз имеет ряд общих черт с другими патологиями, поэтому для постановки диагноза необходимо провести детальное и комплексное обследование пациента. Важно исключить другие возможные заболевания. Необоснованное и преждевременное назначение кортикостероидов может привести к лекарственному поражению печени.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, глюкокортикостероиды, пульс-терапия, рассеянный склероз, метилпреднизолон

Для цитирования: Скуратова ОС, Самойлова ЮС, Реутская ВВ, Самойлов МС, Лагутина СН, Пашкова АА. Влияние терапии кортикостероидами на развитие цирроза печени: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2025;19(8):94–99. https://doi.org/10.21518/ms2025-125.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of corticosteroid therapy on the development of liver cirrhosis: A clinical case

Olga S. Skuratova✉, prokopova15@mail.ru, **Yulia S. Samoilova, Valeria V. Reutskaya, Maxim S. Samoilov, Svetlana N. Lagutina, Anna A. Pashkova**

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Drug-induced liver damage is a pressing issue in modern pharmacotherapy. The importance of studying this issue is especially high in the current conditions of polypharmacy, hypo- or hyperdiagnosis of diseases with insufficiently justified prescription of drugs and their combinations. The article presents a clinical observation of a patient with developed decompensated liver cirrhosis after pulse therapy with methylprednisolone. The patient complained of severe pain and weakness in the lower extremities, was examined by a neurologist due to suspected multiple sclerosis – the diagnosis was not confirmed. Later, she was hospitalized for further diagnostics, an MRI study was performed with the detection of a few focal changes, which were interpreted as a demyelinating disease of the central nervous system, as a result of which pulse therapy with methylprednisolone was prescribed. She was discharged with positive dynamics, was observed on an outpatient basis in the multiple sclerosis office, did not lead a healthy lifestyle, there were episodes of drinking alcoholic beverages. Four months after the last hospitalization, the patient's condition worsened, weakness and shortness of breath appeared. She was hospitalized and after a long diagnostic search, the final diagnosis was established: Unspecified liver cirrhosis. MELD = 22 points, Child-Pugh class B. The described clinical case is an example of the development of severe drug-induced liver injury induced by pulse therapy with methylprednisolone. Multiple sclerosis has a number of common features with other pathologies, therefore, to establish a diagnosis, it is necessary to conduct a detailed and comprehensive examination of the patient. It is important to exclude other possible diseases. Unreasonable and premature administration of corticosteroids can lead to drug-induced liver injury.

Keywords: differential diagnostics, glucocorticosteroids, pulse therapy, multiple sclerosis, methylprednisolone

© Скуратова ОС, Самойлова ЮС, Реутская ВВ, Самойлов МС, Лагутина СН, Пашкова АА, 2025

For citation: Skuratova OS, Samoilova YuS, Reutskaya VV, Samoilov MS, Lagutina SN, Pashkova AA. The effect of corticosteroid therapy on the development of liver cirrhosis: A clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):94–99. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-125.

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

ВВЕДЕНИЕ

Печень играет ключевую роль в фармакокинетике лекарственных средств, осуществляя их метаболизм и экскрецию, эта функция делает ее основной мишенью индуцированного лекарственными препаратами повреждения. Несмотря на то что глюкокортикостероиды (ГКС) считаются одними из эффективных препаратов для лечения лекарственного гепатита (ЛГ), нередко они и сами могут быть первоначальной его причиной. Так, у многих больных пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) вызывала развитие ЛГ в короткие сроки [1, 2]. Высокодозное внутривенное введение МП является стандартной терапией рецидивирующих аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, где обычно используются дозы от 500 мг/день в течение 5 дней до 1 г/день в течение 3 дней. В ряде исследований описывались случаи повреждения печени при терапии ГКС различной степени тяжести, вплоть до летальных исходов у некоторых пациентов. Повреждение печени также происходило в течение 2–6 нед. после приема терапии [3–5].

Мы представляем клинический случай развития у пациентки цирроза печени после пульс-терапии метилпреднизолоном по поводу подозрения на демиелинизирующее заболевание ЦНС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Т., 37 лет, была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии ВОКБ №1 с жалобами на общую слабость, одышку, отеки, увеличение живота в размерах, желтуху.

Из анамнеза установлено, что летом 2024 г. появились сильные боли и слабость в нижних конечностях. По этому случаю проходила обследование у невролога с подозрением на рассеянный склероз, диагноз не подтвердился. В июле 2024 г. находилась на лечении в неврологическом отделении БСМП №1 с подозрением на демиелинизирующее заболевание ЦНС. На МРТ головного мозга были выявлены немногочисленные очаговые изменения. Получала лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в течение 3 дней, внутривенное лазерное облучение крови (ЭЛОК) – 2 сеанса, метаболическую терапию. Выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки контроля биохимических показателей крови не проводилось. В сентябре отдыхала на Волге, чувствовала себя удовлетворительно, со слов больной употребляла крепкие спиртные напитки. После возвращения прошла обследование в кабинете рассеянного склероза, со слов больной, клинический и биохимический анализы крови – без значительных отклонений от нормы. В октябре 2024 г. появились и постепенно нарастали общая слабость и одышка. С жалобами на выраженную общую слабость и одышку 24.10.24 г. бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в терапевтическое отделение БСМП №1 с предварительным диагнозом: «анемия неуточненного генеза, тяжелого течения». Было выполнено КТ головного мозга – картина расширения конвекситальных ликворных пространств заместительного характера, лакунарные кисты в подкорковых структурах обеих гемисфер; КТ органов брюшной полости – картина застойной гепатопатии, гепатомегалия, асцит малого объема; КТ органов грудной полости – картина отека легких. Проведено следующее лечение: спиронолактон до 300 мг/сут, фуросемид до 160 мг/сут под контролем электролитов, омепразол 40 мг/сут, адеметионин 1200 мг/сут, мексидол 5% – 10 мл, цитофлавин 10 мл, витамины группы В, лактулоза, гемотрансфузии. В связи с ухудшением состояния 7.11.2024 г. переведена в реанимационное отделение БСМП №1. После телемедицинской консультации 8.11.2024 г. была переведена в ВОКБ №1 в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Пациентка не работает. Аллергологический анамнез отягощен – крапивница и отек Квинке после приема пенталгина. Перенесла аппендэктомию в 2000 г. Наследственный анамнез отягощен – мать и отец страдают гипертонической болезнью. Вредные привычки: курит по 5–10 сигарет в день, принимает алкоголь каждые выходные. Со слов больной, периодически принимала антидепрессанты.

В ВОКБ №1 проведен общий осмотр дежурным врачом гастроэнтерологического отделения. Общее состояние тяжелое, сознание ясное. Температура тела 36,7 °С. Кожные покровы бледные, желтушные. Склеры иктеричные. Выраженные отеки конечностей, лицо одутловато. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧДД – 20 в минуту, SpO_2 = 96% с кислородной поддержкой 5 л/мин. При перкуссии – притупленный звук в нижних отделах легких. Аускультативно дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, с мелкокалиберными немногочисленными хрипами над всеми легочными полями. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 110 уд/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, дополнительные сердечные шумы не выслушиваются. Пульс на лучевой артерии справа и слева 110 уд/мин удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот увеличен за счет гепатомегалии, вздутия, асцита, при пальпации мягкий, болезненный в мезогастрии и гипогастрии. Выражена система венозных анастомозов передней брюшной стенки (caput medusae). Перитонеальные симптомы отрицательные. При пальпации печень выступает из-под края правой реберной дуги на 5–6 см. Стул оформленный, светлый, без примесей, моча по мочевому катетеру темного цвета.

Таким образом, после физикального осмотра и на основании данных анамнеза у пациентки можно выделить следующие синдромы: 1) выпотной плеврит и отек легких, 2) асцит, 3) гепатоспленомегалия. Совокупность этих синдромов с учетом анамнеза может служить проявлениями внепеченочной (синдром Бадда – Киари (тромбоз в системе воротной вены или печеночных вен и нижней полой вены) и внутрипеченочной (собственно цирроз печени, алкогольный гепатит, вирусные гепатиты, лекарственный гепатит) портальной гипертензии. Наличие неврологической симптоматики у данной пациентки может быть как проявлением самостоятельного заболевания, так и быть синдромом другого соматического заболевания – метаболического, токсического, эндокринного, инфекционного, системного и паранеопластического генеза. Именно поэтому необходима полная оценка неврологического статуса у пациентки и выяснение этиологии процесса. Для проведения дифференциальной диагностики и постановки диагноза были проведены следующие исследования.

Динамика лабораторных исследований представлена в *таблице*. В неврологическом стационаре после проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном у больной наблюдалось повышение печеночных ферментов, что говорит о лекарственном поражении печени и требует дальнейшего обследования, корректировки лечения и наблюдения у врача-терапевта после выписки из стационара.

Повышение печеночных ферментов, гипербилирубинемия, гипоальбуминурия (от 25.10.24 г. – 30,5 ед.), общая гипопротеинемия, гипокоагуляция, по данным биохимического анализа, свидетельствуют о развитии тяжелой печеночной недостаточности с нарушением биосинтетической функции. Исключены вирусные гепатиты: anti-HAV IgM, anti-HEV IgM, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV, antiCMV IgM, EBV VCA IgG – отрицательны. Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) после лечения метилпреднизолоном в неврологическом отделении составил 1,2, а на момент поступления в ВОКБ №1 – 2,9, что позволяет не исключать алкогольный генез повреждения печени, при условии того, что, по данным анамнеза, у пациентки были эпизоды употребления крепких спиртных напитков.

Для проведения дифференциальной диагностики и постановки диагноза были проведены следующие исследования и консультации специалистов:

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациентки

Table. Dynamics of the patient's laboratory parameters

Наименование показателей	Референсный интервал	05.07.2024	25.10.2024	1.11.2024	8.11.2024	18.11.2024	21.11.2024
Общий анализ крови							
Гемоглобин, г/л	112,0–156,0	116	64	84	77	76	71
Гематокрит, %	32,0–45,0	-	16,4	15,4	22	21,1	19
Эритроциты, 10^{12}/л	3,5–5,2	3,8	2,46	2,8	2,6	2,4	2,1
Тромбоциты, 10^{9}/л	150–400	290	246	196	416	333	376
Лейкоциты, 10^{9}/л	4,0–8,8	11,8	26,39	21,89	28,55	32,6	38,8
Лимфоциты, %	20,0–42,0	16,5	8,3	7,5	4,2	4,1	2,6
Гранулоциты, %	40,0–70,0	77	89,1	90,1	91,1	92,4	94,4
СОЭ, мм/ч	2,0–20,0	14	24	35	47	43	46
Биохимический анализ крови							
Глюкоза, ммоль/л	4,2–6,4	3,95	5	5,8	4,5	3,6	4,9
Уровень мочевины, ммоль/л	1,7–8,3	24	10,17	7,4	9,8	8,2	8,7
Уровень креатинина, мкмоль/л	44,0–115,0	66,3	96,5	82	99,9	157	153
СКФ (по CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	≥90	102	64,86	78,99	62,2	36	37,05
Общий белок, г/л	66,0–87,0	64,1	51,3	43,8	61	54	56
Билирубин общий, мкмоль/л	2,0–21,0	6,4	270	374	482	496,8	478
АсАт, ед/л	0,0–31,0	149	252,4	117	104	86	72
АлАт, ед/л	0,0–32,0	124,3	86,6	50,8	40	21	14
ЛДГ, ед/л	225,0–450,0	-	589,4	-	434,6	413	462
АЧТВ, сек	25,1–36,5	23,2	31,7	21,6	29	44,7	43,3
МНО	0,9–1,2	-	-	-	1,49	2,16	2,53

Примечание. Альбумин от 25.10.2024 г. – 30,5 ед. Проба Кумбса от 11.11.2024 г. – отрицательная.

КТ органов грудной и брюшной полости (8.11.2024 г.): Гетерогенность структуры печени за счет крупных сливных умеренно гиподенсных (+18HU) зон неправильной формы с размытыми контурами. КТ-признаки двухстороннего альвеолярного отека легких на фоне двухсторонней полисегментарной пневмонии. КТ-картина характерна для выраженного гепатита. Асцит. Двухсторонний гидроторакс. Генерализованный отек клетчаточных пространств туловища. Единичные солидные образования в малом тазу.

УЗИ органов брюшной полости (8.11.2024 г.): УЗ-признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени, поджелудочной железы, свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу (до 60 мм во всех отделах). УЗ-признаки миомы матки.

Заключение невролога (8.11.2024 г.): Энцефаломиелополинейропатия дисметаболического (токсического) генеза, с очаговыми изменениями в обеих гемисферах головного мозга.

КТ головного мозга (9.11.2024 г.): мелкий ярко-гиподенсный очаг в правой лобной доле головного мозга – неясного характера (в рамках глиоза или, с учетом возраста, в рамках «черной дыры» при демиелинизирующей патологии ЦНС). Асимметричные гиподенсные участки в области чечевицеобразных ядер с обеих сторон – вероятно, в рамках токсико-дисметаболической энцефалопатии. Атрофия вещества головного мозга 1-й степени.

Электронейромиография (11.11.2024 г.): ЭНМГ-признаки генерализованного симметричного дистального выраженного снижения возбудимости периферических нервов ног (изменения по аксональному полиневритическому типу).

За период лечения в ВОКБ №1 наблюдалась стойкая анемия, гипербилирубинемия, повышение ЛДГ (*табл.*), что позволило предположить гемолитический характер. 11.11.2024 г. проведена стернальная пункция: препараты костно-мозгового пунктата небогаты клеточными элементами. Гранулоцитарный листок с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов. Эритроцитарный листок сужен. Встречаются скопления тромбоцитов. Отрицательная проба Кумбса от 11.11.2024 г. и гипопротеинемия по результатам биохимического анализа крови исключают наличие у данной пациентки аутоиммунной анемии.

В связи с развитием напряженного асцита было проведено прицельное дренирование брюшной полости 12.11.2024 г. под контролем УЗИ в гипогастрии слева. Также в VIII межреберье справа была произведена прицельная пункционная биопсия паренхимы VII сегмента печени под УЗ-контролем. Данные биопсии (18.11.2024 г.): столбики ткани печени, гепатоциты – в состоянии жировой дистрофии с эозинофильной зернистой цитоплазмой, очаги нарушения кровообращения по типу инфарктов, фиброзированные тракты, в которых отсутствуют желчные протоки, столбики с диффузной рассеянной нейтрофильной инфильтрацией. Учитывая данные АЛТ и билирубина, данная картина наиболее характерна гепатоцеллюлярному поражению печени.

МРТ головного мозга (19.11.2024 г.): МР-картина очагов перивентрикулярной гиперинтенсивности белого вещества, с учетом несовпадения с критериями MacDonald и отсутствия диссеминации во времени и пространстве – более вероятно очаги глиоза. Глобальная кортикальная атрофия (по шкале GCA 1–2). Симметричные изменения в базальных ядрах – могут быть специфичными для депонирования парамагнетика (в рамках гепатоцеребральной дистрофии). Субстрат в сосцевидных ячейках.

МР-исследование органов брюшной полости: МР-картина выраженной гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени, диффузных изменений почек, узлового утолщения в левом надпочечнике, асцита, гидроторакса.

В условиях ОРИТ продолжила получать патогенетическую и симптоматическую терапию: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, меропенем 1 г 3 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки, фуросемид 40 мг 2 раза в сутки, адеметионин 1200 мг 1 раз в сутки, L-орнитин-L-аспартат 50% 40 мл 1 раз в сутки, рифаксимин 400 мг 3 раза в сутки, ремаксол 400 мл 1 раз в сутки, лактулоза по 20 мл 2 раза в сутки, альбумин 20% 100 мл со скоростью 60 мл/ч. При снижении гемоглобина ниже 80 г/л проводилось переливание эритроцитарной массы для восполнения факторов свертывания свежезамороженной плазмы. В связи с развитием депрессии в результате прогрессирования заболевания и проводимого лечения назначен прием сульпирида 2 мл внутримышечно.

Решением консилиума поставлен диагноз: Основное заболевание: «Цирроз печени неуточненный. MELD = 22 балла, класс B по Child-Pugh».

Осложнения основного заболевания: Асцит. Двусторонний экссудативный плеврит. Внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Отек легких. Спленомегалия, гипербилирубинемия, печеночно-клеточная недостаточность. Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа. Гемолитическая анемия? Токсико-метаболическая полинейропатия с умеренным парапарезом. Печеночная энцефалопатия средней степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: Хронический панкреатит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия.

В связи с отсутствием положительной динамики для дальнейшего обследования, уточнения диагноза и лечения больная переведена в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необоснованно установленный диагноз демиелинизирующего заболевания и назначенная впоследствии пульс-терапия метилпреднизолоном способствовали развитию у данной пациентки токсического гепатита. В связи с отсутствием контроля биохимических показателей после лечения кортикостероидами и отягощенным анамнезом (прием алкоголя и курение) произошло быстрое прогрессирование гепатита с исходом в осложненный цирроз печени.

Постановка диагноза рассеянного склероза требует тщательного внимания к его дифференциальной диагностике – многие расстройства могут имитировать клинические проявления и параклинические данные этого заболевания [4, 5]. Исследование B.I. Yamout et al.

показало, что окончательный диагноз «РС» был подтвержден у 300 (70%), в то время как у 114 (26%) оказался альтернативный диагноз, а 15 (3,5%) соответствовали критериям радиологически изолированного синдрома. Наиболее распространенными альтернативными диагнозами были психогенные (16,3%), неспецифические поражения белого вещества на МРТ (14,7%), оптикомиелит (болезнь Девика) (9,5%), мигрень (8,6%) и системные аутоиммунные расстройства (8,6%) [6].

Сложность в лечении данной пациентки заключалась в дифференциации алкогольного гепатита, отсроченного идиосинкразического поражения печени, аутоиммунного гепатита, аутоиммуноподобного фенотипа лекарственного поражения печени и мононуклеозоподобного гепатита. В нашем случае постановка диагноза основывалась преимущественно на данных анамнеза, проведенных лабораторных и инструментальных исследований. Однако для однозначного исключения аутоиммунного гепатита необходимо проведение серологического исследования маркеров SLA/LP, LC-1, LKM-1, gp210, PML, Sp100, M2-3E, AMAM2, SSA/Ro-52 [7, 8].

Таким образом, рассеянный склероз имеет сходство с другими заболеваниями, поэтому требует более тщательного и полного обследования больного и должен выступать в качестве диагноза-исключения [9]. Преждевременное необоснованное назначение пульс-терапии кортикостероидами может привести к лекарственному поражению печени, а распространенное наличие вредных привычек у пациентов может ускорить развитие болезни и утяжелить исход [10–12].

По нашему мнению, важным является своевременный регулярный контроль состояния пациентов после проведенного стационарного лечения на амбулаторном этапе. Прохождение регулярных медицинских осмотров на амбулаторном этапе, санитарно-просветительская работа и пропаганда здорового образа жизни медицинскими работниками позволяют снизить количество неблагоприятных исходов терапии и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, необходимо повышение настороженности и осведомленности врачей о гепатотоксичности кортикостероидов в высоких дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение высоких доз кортикостероидов с последующим развитием гепатита и цирроза подчеркивает важность тщательной оценки показаний и мониторинга как минимум биохимических показателей состояния печени во время терапии и после выписки из стационара.

Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025
Принята в печать / Accepted 25.02.2025

Список литературы / References

1. Allgeier J, Weber S, Todorova R, Neumann J, Gerbes A. Acute liver injury following methylprednisolone pulse therapy: 13 cases from a prospectively collected cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(4):457–461. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002334.
2. Zoubek ME, Pinazo-Bandera J, Ortega-Alonso A, Hernandez N, Crespo J, Contreras F et al. Liver injury after methylprednisolone pulses: A disputable cause of hepatotoxicity. A case series and literature review. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(6):825–837. https://doi.org/10.1177/2050640619840147.
3. Rotondo E, Graziosi A, Di Stefano V, Mohn AA. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity in a 16-year-old girl with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1):e226687. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226687.
4. Vilaseca A, Tintore M, Carbonell-Mirabent P, Rodriguez-Barranco M, Arevalo MJ, Arino H et al. Uncovering alternative diagnoses in patients with clinical syndromes suggestive of multiple sclerosis: A transversal study from the prospective Barcelona CIS cohort. *Mult Scler.* 2025;5:13524585251314749. https://doi.org/10.1177/13524585251314749.
5. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, Flanagan EP, Amato MP, Amezcua L et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol.* 2023;22(8):750–768. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00148-5.
6. Yamout BI, Khoury SJ, Ayyoubi N, Doumiati H, Fakhreddine M, Ahmed SF et al. Alternative diagnoses in patients referred to specialized centers for suspected MS. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;18:85–89. https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.016.
7. Бакулин ИГ, Оганезова ИА, Скалинская ЕВ, Сказываева ЕВ. Цирроз печени и управление рисками осложнений. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):963–968. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917.
Bakulin IG, Oganezova IA, Skalinskaya EV, Skazyvaeva EV. Liver cirrosis and complication risk management. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(8):963–968. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200917.
8. Драпкина ОМ, Самородская ИВ, Болотова ЕВ, Старинская МА. Нозологическая структура потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте в Российской Федерации в 2016 г. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):22–28. https://doi.org/10.17116/profmed20192201122.
Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, Starinskaya MA. The nosological structure of years of potential life lost in the economically active age in the Russian Federation in 2016. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(1):22–28. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed20192201122.
9. Schultalbers M, Tergast TL, Simon N, Kabbani AR, Kimmann M, Zu Siederdissen CH et al. Frequency, characteristics and impact of multiple consecutive nosocomial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(5):567–576. https://doi.org/10.1177/2050640620913732.
10. Sakamaki A, Yokoyama K, Yamazaki F, Kamimura H, Kamimura K, Takamura M et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by a Breath Test and Improved by Rifaximin in a Patient with Hepatic Encephalopathy and Alcoholic Liver Cirrhosis. *Intern Med.* 2020;59(15):1849–1853. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4593-20.
11. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):199. https://doi.org/10.3390/ijms22010199.
12. Wang J, Wu Y, Bi Q, Zheng X, Zhang J, Huang W. Adverse outcomes of proton pump inhibitors in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(3):385–398. https://doi.org/10.1007/s12072-019-10010-3.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина**
Концепция и дизайн исследования – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина**
Написание текста – **Ю.С. Самойлова, В.В. Реутская, М.С. Самойлов**
Сбор и обработка материала – **Ю.С. Самойлова**
Обзор литературы – **В.В. Реутская, М.С. Самойлов**
Редактирование – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина, А.А. Пашкова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.С. Скуратова, С.Н. Лагутина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina**
Study concept and design – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina**
Text development – **Yulia S. Samoilova, Valeria V. Reutskaya, Maxim S. Samoilov**
Collection and processing of material – **Yulia S. Samoilova**
Literature review – **Valeria V. Reutskaya, Maxim S. Samoilov**
Editing – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina, Anna A. Pashkova**
Approval of the final version of the article – **Olga S. Skuratova, Svetlana N. Lagutina**

Информация об авторах:

Скуратова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-1471-8967; prokopova15@mail.ru
Самойлова Юлия Сергеевна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0000-0001-8361-9092; yuliya.samoylova.1976@mail.ru
Реутская Валерия Витальевна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-8387-0700; leron_01@mail.ru
Самойлов Максим Сергеевич, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0009-0008-1032-7978; Samoilovmax8@gmail.com
Лагутина Светлана Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0000-0003-3730-5265; svlagutina97@mail.ru
Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-5378-4959; zuikova-terapia23@vrngmu.ru

Information about the authors:

Olga S. Skuratova, Assistant, Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia https://orcid.org/0000-0002-1471-8967; prokopova15@mail.ru
Yulia S. Samoilova, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8361-9092; yuliya.samoylova.1976@mail.ru
Valeria V. Reutskaya, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8387-0700; leron_01@mail.ru
Maxim S. Samoilov, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; https://orcid.org/0009-0008-1032-7978; Samoilovmax8@gmail.com
Svetlana N. Lagutina, Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3730-5265; svlagutina97@mail.ru
Anna A. Pashkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5378-4959; zuikova-terapia23@vrngmu.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-193

Обзорная статья / Review article

Алкогольная болезнь печени – глобальная проблема здравоохранения: патогенез, диагностика и современные подходы к лечению

В.В. Скворцов✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
В.В. Коломыцев, https://orcid.org/0000-0002-3595-2023, eRST142@yandex.ru
Л.В. Горюнова, https://orcid.org/0009-0006-8772-9823, Lidiagor200@mail.ru
Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Резюме
Алкогольная болезнь печени (АБП) – глобальная проблема здравоохранения, ежегодно уносящая миллионы жизней и приводящая к инвалидизации. По данным Всемирной организации здравоохранения, алкоголь является причиной 5,9% всех смертей и 5,1% глобального бремени болезней. В России уровень потребления алкоголя остается высоким, а число пациентов с алкогольной зависимостью превышает 1 млн человек. АБП включает спектр заболеваний от стеатоза до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, прогрессирование которых зависит от дозы, частоты употребления алкоголя и индивидуальных факторов, таких как генетика, пол и сопутствующие заболевания. В статье подробно рассмотрены патогенез АБП, включая токсическое воздействие этанола, окислительный стресс, воспаление и фиброз, а также методы диагностики, основанные на клинических, лабораторных и инструментальных данных. Особое внимание уделено роли стандартизированных доз алкоголя для оценки рисков и разработки безопасных порогов потребления. Лечение АБП требует комплексного подхода: от полного отказа от алкоголя до применения глюкокортикостероидов, гепатопротекторов и трансплантации печени в тяжелых случаях. Важное место в терапии занимают эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). ЭФЛ способствуют восстановлению клеточных мембран гепатоцитов, снижают окислительный стресс, подавляют воспаление и предотвращают фиброз. Исследования демонстрируют, что применение ЭФЛ приводит к значительному улучшению клинических и биохимических показателей: снижению уровня билирубина, активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) и нормализации липидного обмена. Препарат хорошо переносится и рекомендован для включения в комплексную терапию АБП.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, патогенез, воспаление, гепатопротектор, терапия

Для цитирования: Скворцов ВВ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ. Алкогольная болезнь печени – глобальная проблема здравоохранения: патогенез, диагностика и современные подходы к лечению. *Медицинский совет*. 2025;19(8):100–112. https://doi.org/10.21518/ms2025-193.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alcoholic liver disease as a global health problem: Pathogenesis, diagnosis, and modern treatment approaches

Vsevolod V. Skvortsov✉, https://orcid.org/0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru
Victor V. Kolomytsev, https://orcid.org/0000-0002-3595-2023, eRST142@yandex.ru
Lidia V. Goryunova, https://orcid.org/0009-0006-8772-9823, Lidiagor200@mail.ru
Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract
Alcoholic liver disease (ALD) is a global health issue that annually claims the lives of millions and leads to disabilities. According to the WHO, alcohol accounts for 5.9% of all deaths and 5.1% of global disease burden. In Russia, high alcohol consumption persists, with more than 1 million patients suffering from alcohol dependence. ALD includes a range of conditions, from steatosis to cirrhosis, the progression of which is influenced by factors such as dose, frequency, genetics, gender, and concomitant illnesses. The article details the pathogenesis of ALD, including toxic effects of alcohol, oxidative stress, and inflammation. Diagnostic methods are based on clinical data, laboratory tests, and imaging. Special attention is given to standardized alcohol dosages for risk assessments and safe consumption limits. Treatment of ALD requires a holistic approach, ranging from abstinence to medications like glucocorticoids and hepatoprotectants, and in severe cases, liver transplants. Essential phospholipids play (EFL) a crucial role in therapy. EFL restore hepatocyte membranes, reduce stress, suppress inflammation, prevent fibrosis. Studies have shown that EFL improves clinical and biochemical markers, such as bilirubin, liver enzyme activity (AsAT, ALAT), and lipid metabolism. The medication is well-tolerated and recommended for ALD treatment.

© Скворцов ВВ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ, 2025

Keywords: alcohol hepatitis, pathogenesis, inflammation, hepatoprotection, therapy

For citation: Skvortsov VV, Kolomytsev VV, Goryunova LV. Alcoholic liver disease as a global health problem: Pathogenesis, diagnosis, and modern treatment approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):100–112. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-193.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно употребление алкоголя приводит к 3,3 млн смертей (5,9% от общего числа) в мире, инвалидизации и ухудшению здоровья миллионов людей. По данным Всемирной организации здравоохранения, на него приходится 5,1% глобального бремени болезней и 139 млн лет потерянной трудоспособности. Алкоголь – ведущая причина преждевременной смерти среди молодых и работоспособных (10% случаев). Доля смертей, связанных с алкоголем, различается по полу: 7,6% среди мужчин и 4,0% среди женщин[1].

Среднее мировое потребление алкоголя – 6,2 л чистого этанола на человека в год, в Европе – 10,9 л/год. В странах, состоящих в организации экономического сотрудничества и развития, этот показатель составляет 9 л, при этом 30% мужчин и 12% женщин злоупотребляют алкоголем не реже одного раза в месяц[2].

В России, по данным Росстата на конец 2023 г., на учете с алкоголизмом состояло 1017,2 тыс. человек, но реальные цифры зачастую оказываются выше[3]. Согласно исследованию, проведенному в 2019 г. среди взрослого населения России (21 024 человека в возрасте 25–64 лет из 13 регионов), наша страна относится к числу государств с высоким уровнем потребления алкоголя. Результаты показали, что 76,8% россиян употребляют алкоголь хотя бы раз в год, причем мужчины (79,4%) делают это чаще, чем женщины (75,9%). Злоупотребление алкоголем отмечается у 3,6% населения, включая 5,9% мужчин и 2,1% женщин. С возрастом доля употребляющих алкоголь снижается, причем эта тенденция характерна как для мужчин, так и для женщин [1].

Городские мужчины употребляют алкоголь в большем объеме по сравнению с жителями сельской местности. Лица с низким уровнем дохода пьют чаще, чем более обеспеченные, однако доля сильно пьющих выше среди богатых, особенно среди мужчин. Также выявлена прямая связь между чрезмерным употреблением алкоголя и низким уровнем образования: люди с меньшим образованием склонны злоупотреблять алкоголем реже [1].

С целью объективной оценки уровня употребления алкоголя конкретного человека было введено понятие «стандартная доза алкоголя» (СтД), которая в пересчете на чистый этанол равна 10 г [2].

Для оценки рисков, связанных с употреблением алкоголя, были выведены формулы определения СтД:

- расчет количества СтД в одном напитке:

$$\text{Количество СтД} = \frac{V\,(мл) \times ABV\,(\%) \times 8}{10\,000},$$

где V (мл) – количество напитка в миллилитрах; ABV (%) – крепость напитка, выраженная в процентах; 8 – коэффициент, учитывающий плотность этанола (0,8 г/мл) и перевод процентов в доли; 10 000 – коэффициент для приведения результата к стандартной дозе (10 г этанола) [2].

- расчет СтД в неделю (суточная СтД):

$$\text{Недельная (суточная) СтД} = \frac{ABV\,(\%) \times V\,(мл) \times n}{1\,275},$$

где V (мл) – количество напитка в миллилитрах; ABV (%) – крепость напитка, выраженная в процентах; n – количество раз употребления в неделю (для суточной дозы n = 1); 1 275 – коэффициент, учитывающий перевод в граммы этанола и стандартную дозу (10 г) [2].

Важным аспектом политики в области здравоохранения является установление безопасного порога потребления алкоголя, особенно в контексте дискуссий о кардиопротективных дозах этанола [3]. Основываясь на данных исследований, согласно рекомендациям Российского общества по изучению печени, а также Европейской ассоциации по изучению болезней печени, можно выделить несколько моделей:

- «опасная» модель связана с повышенным риском вреда для здоровья при постоянном употреблении и определяется как прием алкогольных напитков в количестве < 3 СтД/сут для мужчин и < 2 СтД/сут для женщин;
- «вредная» модель, в свою очередь, предполагает как физический, так и психический ущерб, при этом у пациента может отсутствовать осознание заболевания, что часто способствует его прогрессированию. Эта модель определяется как употребление ⩾ 3 СтД/сут, что эквивалентно 75 мл водки (крепость 40 об. %), 300 мл сухого вина (10 об. %), 600 мл пива (5 об. %), приводит к выраженному поражению печени у мужчин, а у женщин риск патологии возникает при ⩾ 2 СтД/сут. Употребление > 14 СтД/нед у мужчин и > 7 СтД/нед у женщин значительно повышает риск алкогольной болезни печени (АБП);
- тяжелое эпизодическое употребление в больших количествах определяется как разовый прием > 6 СтД;
- компульсивное употребление алкоголя: прием > 4 СтД для женщин и > 5 СтД для мужчин менее чем за 2 часа[4] [2–5].

Алкогольную зависимость диагностирует врач-нарколог при формировании психической и физической зависимости. АБП диагностируется практически у всех пациентов с алкогольной зависимостью [2].

[1] Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564854.
[2] OECD. Alcohol consumption among adults. In: Health at a Glance 2017: *OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing; 2017, pp. 72–73. https://movendi.ngo/wp-content/uploads/2018/01/8117301ec017.pdf.
[3] Заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами. Федеральная служба государственной статистики; 2024. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/13721.
[4] Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564854.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

АБП – это совокупность различных клинико-морфологических форм поражения печени, включая алкогольный стеатоз (АлС), алкогольный гепатит (стеатогепатит и тяжелый алкогольный гепатит) и алкогольный цирроз печени (АЦП), которые возникают вследствие длительного и систематического употребления алкоголя в токсичных дозах, что вызывает прогрессирующее повреждение гепатоцитов [2].

Развитие АлС происходит практически у всех пациентов, злоупотребляющих алкоголем (90–95%); у некоторых из них в случае экспозиции алкогольной зависимости развиваются более тяжелые формы патологий: алкогольный стеатогепатит (10–35%), алкоголь-ассоциированный цирроз (10–20%) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) (3–10%) [6]. Тяжелый алкогольный гепатит определяется как обострение хронического процесса АБП и может манифестировать на любой стадии АБП (*рис. 1*) [7].

Развитие и прогрессирование АБП определяется не только количеством употребляемого этанола, но также характером повреждения гепатоцитов, которое, в свою очередь, зависит от ряда факторов, таких как тип употребляемых спиртных напитков и характер потребления, курение, пол, генетический полиморфизм (этническая принадлежность), трофологический статус, прием некоторых ксенобиотиков, состояние микробиома кишечника и т. д.

Характер потребления и тип алкогольного напитка, так же как и его количество, влияют на риск поражения печени. Например, ежедневное употребление алкоголя повышает риск цирроза по сравнению с нерегулярным, а тяжелое эпизодическое или компульсивное употребление алкоголя связано с острым повреждением печени [8]. Прием алкоголя во время еды может снизить риск из-за замедленного всасывания этанола [9]. При употреблении красного вина риск развития цирроза ниже, чем при употреблении других видов алкоголя (ОР = 0,3) [10]. Однако роль данных эффектов в развитии АБП остается неясной, т. к. может быть обусловлена влиянием различных факторов, таких как социально-экономическое положение и образ жизни.

Возраст играет важную роль в развитии данной патологии: длительное воздействие алкоголя увеличивает риск цирроза, а возрастное снижение скорости метаболизма этилового спирта повышает его токсическое воздействие на гепатоциты.

Женщины более восприимчивы к этанолу из-за физиологических различий, таких как меньшая активность алкогольдегидрогеназы (АлкДГ) в желудке, что приводит к более высокой концентрации этанола в крови и усиленному метаболизму в печени. Факторами риска АБП у женщин являются особенности распределения жировой ткани, провоцирующие воспаление, и роль эстрогенов, которые усиливают экспрессию рецепторов для бактериального липополисахарида. Это повышает проницаемость кишечника и ускоряет фиброгенез. Длительное воздействие липополисахаридов (ЛПС) стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, играющих ключевую роль в развитии АБП.

Генетические факторы играют важную роль в восприимчивости к АБП. Варианты генов, таких как PNPLA3, TM6SF2 и MBOAT7, которые участвуют в липидном обмене, повышают риск развития стеатоза, фиброза, цирроза и ГЦК. С другой стороны, гены HSD17B13 и FAF2 могут оказывать защитное действие. Кроме того, вариации в генах, кодирующих АлкДГ и альдегиддегидрогеназу (АлДГ), приводят к значительным различиям в метаболизме этанола. Эти различия определяют индивидуальную переносимость алкоголя как у отдельных людей, так и среди различных популяций. У людей с высокой активностью АлкДГ и низкой активностью АлДГ повышается риск токсического воздействия алкоголя, что объясняется ускоренным образованием и замедленным распадом токсичного ацетальдегида [11].

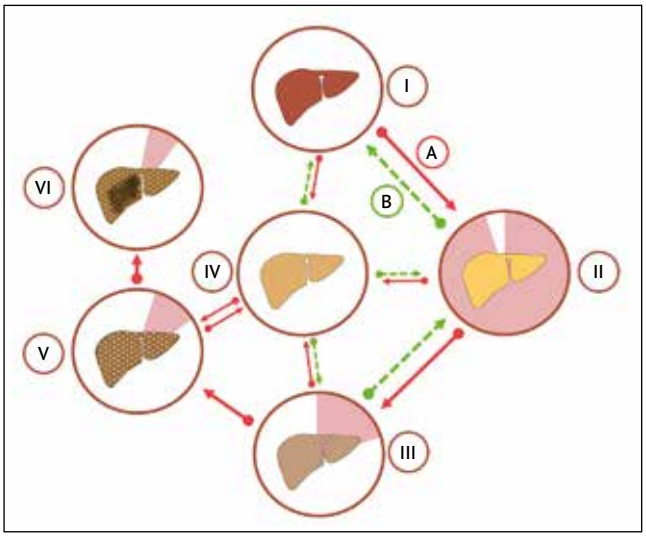
Ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром усугубляют риск АБП, усиливая повреждение печени и ухудшая прогноз. Курение > 1 пачки сигарет в день приводит к увеличению риска прогрессирования АБП в 3 раза, тогда как употребление кофе (даже без кофеина) может оказывать защитное действие [11, 12].

Инфекции, вызванные гепатотропными вирусами, такими как вирусы гепатита B и C, часто встречаются у людей, злоупотребляющих алкоголем. Такое сочетание значительно ускоряет прогрессирование поражения печени. Например, одновременное воздействие алкоголя (20 г/сут) и вируса гепатита C увеличивает смертность в 2,5 раза [13].

Пандемия COVID-19, начавшаяся в 2019 г., существенно повлияла на распространенность и течение АБП. Так, в Соединенных Штатах Америки в первые месяцы пандемии показатели госпитализаций по поводу алкогольного гепатита выросли на 50% и начали снижаться только к 2023 г. [14]. Особенно значительный рост АБП отмечался среди молодых людей и пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, где показатели превысили 50% [15].

● ***Рисунок 1.*** Формы алкогольной болезни печени и частота их встречаемости

● ***Figure 1.*** Types of alcoholic liver disease and their rates of occurrence



I – нормальная печень; II – алкогольный стеатоз (90–95%); III – алкогольный стеатогепатит (10–35%); IV – тяжелый алкогольный гепатит; V – алкоголь-ассоциированная гепатоцеллюлярная карцинома (3–10%); VI – алкоголь-ассоциированный цирроз (10–20%); A – алкогольный эксцесс и прогрессирование алкогольной болезни печени; B – возможный регресс алкогольной болезни печени в случае воздержания от алкоголя.

Учитывая сложность и многофакторность хронических заболеваний печени, необходим переход от этиологически ориентированного подхода к комплексной оценке риска развития АБП.

В патогенезе АБП выделяют 3 основных звена: гибель гепатоцитов вследствие прямого повреждающего действия этанола и его метаболитов, активация иммунной системы и реализация воспалительного ответа, дисфункция кишечника и изменение кишечной микрофлоры [2, 6]. Как дополнительные компоненты АБП, определяются протоковая реакция, митохондриальная дисфункция, а также воспаление жировой ткани, нарушение липидного обмена и аутофагия. Однако их терапевтический потенциал требует дальнейшего изучения. А перекрестные взаимодействия с другими органами, такие как мозг – печень, кишечник – печень, способствуют более тяжелому течению АБП (*рис. 2*) [6].

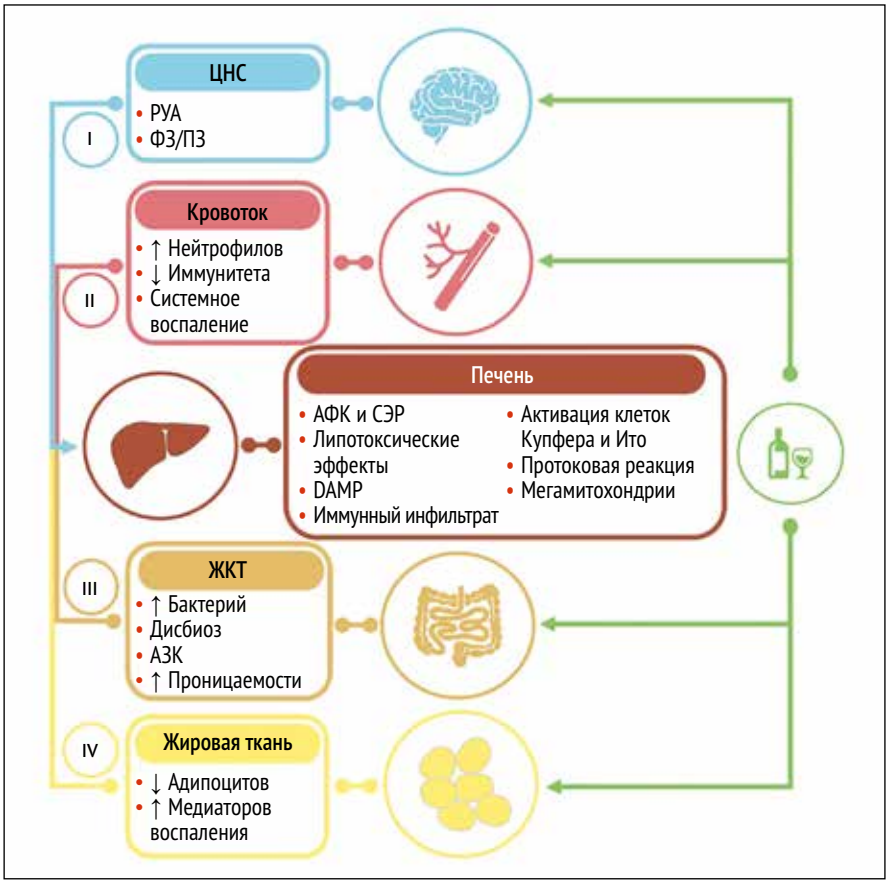
Резорбция этанола происходит преимущественно в желудочно-кишечном тракте, после чего он через систему портальной вены достигает печени, где происходит его основной метаболизм. Гибель гепатоцитов и их регенерация является основанием прогрессирования АБП, в первую очередь за счет прямого токсического действия, т. к. этанол по своим свойствам относится к слабополярным растворителям и способен при контакте с мембранными фосфолипидами вызвать их дисфункцию и, в конечном итоге, разрушение [7]. Затем в результате реализации метаболических путей по утилизации этилового спирта (АлкДГ, система микросомального этанолового окисления и пероксисомальной каталазы) образуется токсичный метаболит – ацетальдегид, который в совокупности с другими факторами индуцирует механизмы, способствующие развитию и прогрессированию АБП [2, 6].

Одним из звеньев патогенеза является нарушение функции эндоплазматического ретикулума (ЭР), который отвечает за синтез и модификацию белков, буферизацию кальция, синтез стероидов и участвует в построении внутриклеточных мембран. Помимо этого, он принимает участие во многих сигнальных путях, регулирующих экспрессию генов и апоптоз. Вследствие дисфункции ЭР происходит накопление дефектных белков с нарушенной конформацией, что приводит к формированию «стресса» ЭР (СЭР), в ответ на это запускается система ответа на мисфолдинг (UPR, unfolded protein response). Основной задачей UPR является компенсация СЭР, восстановление гомеостаза и предотвращение гибели гепатоцита, для чего используются такие механизмы, как снижение нагрузки на ЭР за счет уменьшения поступления вновь синтезированных белков; расширение функциональной емкости ЭР за счет увеличения количества шаперонов, которые способствуют восстановлению правильной нативной структуры белков; усиление элиминации и утилизации белков с дефектом в структуре. В случае если UPR не удается стабилизировать работу ЭР, то она переключается с адаптивных механизмов на проапоптотические: в отношении АБП описаны несколько типов гибели клеток, включая апоптоз, некроптоз, пироптоз и ферроптоз, которые могут сосуществовать [2, 6, 7, 16].

Алкоголь и его токсичный метаболит ацетальдегид повреждают митохондриальную ДНК, которая более уязвима к окислительным повреждениям, чем ядерная ДНК. Дисфункция митохондрий и работа CYP2E1 способствуют образованию активных форм кислорода и усилению окислительного стресса. Еще одним характерным признаком митохондриальной дисфункции при АБП является образование мегамитохондрий – аномально крупных митохондрий, которые формируются из-за нарушения процессов деления (фиссинга). Это происходит вследствие снижения уровня белка DRP1 (dynamin-related protein 1), отвечающего за разделение митохондрий.

Рисунок 2. Патогенез и межорганные перекрестные взаимодействия, способствующие развитию алкогольной болезни печени

Figure 2. Pathogenesis and inter-organ crosstalk contributing to the development of alcoholic liver disease



I – алкогольный эксцесс; II – иммунные клетки и медиаторы воспаления (цитокины и хемокины); III – PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны); IV – DAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением) и свободные жирные кислоты; РУА – расстройство, связанное с употреблением алкоголя; ФЗ/ПЗ – физическая и психическая зависимость; АФК – активные формы кислорода; СЭР – «стресс» эндоплазматического ретикулума; АЗК – алкоголь-ассоциированное заболевание кишечника; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Мегамитохондрии не способны эффективно производить энергию, что еще больше усугубляет энергетический дефицит в клетке. При нарушении работы дыхательной цепи происходит избыточное образование активных форм кислорода (АФК), которые повреждают липиды, белки и ДНК. Это создает порочный круг: поврежденные митохондрии производят еще больше АФК, что приводит к дальнейшему усугублению дисфункции. Истощение антиоксидантных систем, таких как глутатион, еще больше усиливает окислительный стресс [2, 6, 7].

Помимо этого, митохондриальная дисфункция приводит к снижению синтеза аденозинтрифосфата. Дефицит энергии снижает адаптационную и регенерационную способности, а также приводит к нарушению метаболизма липидов и глюкозы в митохондриях, способствует накоплению жиров в гепатоцитах, что является ранним признаком стеатоза печени [2, 6, 7].

Т. к. митохондрии участвуют в регуляции апоптоза, то их повреждение приводит к высвобождению цитохрома С и активации каспаз, что запускает апоптоз, а в условиях дефицита энергии это приведет к некроптозу – некрозоподобной гибели клеток, которая усиливает воспаление и повреждение тканей [2, 6, 7].

Поврежденные митохондрии высвобождают молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP) (митохондриальная ДНК и белок из группы ядерных негистоновых белков HMG). Эти молекулы активируют иммунные клетки, такие как клетки Купфера, с последующей секрецией провоспалительных медиаторов (таких как TNF-α и IL-1β), запускающих иммунный ответ: нейтрофильную инфильтрацию, миграцию других циркулирующих иммунных клеток (например, $CD4^+$ Т-клеток) и активацию резидентных иммунных клеток, что в конечном итоге приводит к «асептическому» воспалению печени. Воспаление, в свою очередь, усугубляет митохондриальную дисфункцию, создавая порочный круг [2, 6, 7].

В случае хронической митохондриальной дисфункции активизируются уже звездчатые клетки печени (клетки Ито), которые начинают синтезировать избыточное количество коллагена, что приводит к развитию фиброза и, в конечном итоге, цирроза печени [2, 6, 7].

В ответ на повреждение, чаще хроническое, запускается специфический клеточный ответ – протоковая реакция, которая преимущественно состоит из гиперпролиферирующих или реактивных холангиоцитов, а также, в меньшей степени, дедифференцированных и плюрипотентных гепатоцитов, которые тесно взаимодействуют с перипортальной мезенхимой и иммунными клетками. Патологическая основа протоковой реакции способствует развитию воспаления, фиброза и нарушению регенерации печени и приводит к значительной тканевой перестройке при АБП [17].

В результате прямого повреждающего действия алкоголя на желудочно-кишечный тракт формируется алкоголь-ассоциированная болезнь кишечника (алкогольная энтеропатия), которая включает в себя синдром мальабсорбции, снижение соотношения ворсинок – крипт, увеличение проницаемости стенки кишечника, снижение антимикробных свойств за счет снижение количества иммунных структур в стенке кишечника и дисбактериоза с увеличением количества патогенной флоры (*Enterococcus faecalis*, грибы рода *Candida* и др.) [3, 7, 18, 19]. Совокупность дисфункции гепатоцитов и алкогольной энтеропатии приводит к нарушению работы энтерогепатической оси. Это способствует транслокации патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), таких как ЛПС, эндо- и экзотоксины бактериального и грибкового происхождения, через поврежденную стенку кишечника в систему портальной вены и далее в печень. В печени PAMP, в частности ЛПС, связываются с липополисахаридсвязывающим белком (ЛПБ), образуя комплекс, который взаимодействует с рецепторами на поверхности резидентных макрофагов, главным образом клеток Купфера. Эти рецепторы включают CD14 и Toll-подобный рецептор 4-го типа (TLR4) [19–21].

Активация клеток Купфера приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Это, в свою очередь, вызывает увеличение миграции и инфильтрации полиморфно-ядерных лейкоцитов (нейтрофилов) в печень, что способствует развитию так называемого септического воспаления [20, 21].

Воспаление является ключевым фактором, способствующим прогрессированию АБП до стеатоза, стеатогепатита, цирроза и ГЦК, а также рецидивирующему течению тяжелого алкогольного гепатита [22]. В реализации воспалительного ответа задействованы различные факторы (гибель гепатоцитов, повышение проницаемости кишечника и дисбиоз кишечника) и типы клеток, в т. ч. клетки Купфера и Ито (ацетальдегид может непосредственно активировать клетки Ито) [7]. Основное альтерационное действие макрофагов связано с продукцией провоспалительных медиаторов, а в случае нейтрофилов это синтез не только медиаторов, но и АФК, а также нейтрофильных внеклеточных ловушек [22–25]. С другой стороны, они участвуют в регрессе АБП путем регуляции механизмов регенерации печени, разрешения фиброза, борьбы с бактериями и т. д. [6, 22].

Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе АБП до конца не изучена, но известно, что первые играют важную профибротическую роль в развитии жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией (неалкогольной жировой болезнью печени), и нельзя исключать роль Т-лимфоцитов в реализации фиброгенеза при АБП [22, 26].

В исследовании J. Ma et al. изучали механизмы повреждения печени у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом. Было обнаружено, что у этих пациентов наблюдается отрицательная корреляция между внутрипеченочными нейтрофилами и внутрипеченочными $CD8^+$ Т-клетками. Это указывает на то, что взаимодействие между этими двумя типами иммунных клеток может играть важную роль в патогенезе заболевания [23].

Кроме того, исследователи выделили два различных гистопатологических фенотипа на основе иммунного фенотипирования гепатоцитов. Эти фенотипы предполагают

наличие разных механизмов, которые могут вызывать повреждение и/или недостаточность печени у пациентов с алкогольным гепатитом. Первый фенотип может быть связан с преобладанием нейтрофилов, которые, как известно, участвуют в остром воспалении и могут вызывать прямое повреждение тканей через высвобождение АФК и протеаз. Второй фенотип может быть связан с активацией $CD8^+$ Т-клеток, которые могут вызывать повреждение печени через цитотоксические механизмы, такие как выделение перфоринов и гранзимов, что приводит к гибели гепатоцитов [23].

В другом исследовании, проведенном A.R. Ahmadi et al., была продемонстрирована выраженная активация В-клеток с продукцией аутоантител (IgG и IgA), способных перекрестно реагировать с антигенами гепатоцитов и *Escherichia coli*. Кроме того, в исследовании было показано, что отложение антител в печени коррелирует с активацией системы комплемента, что усиливает воспалительный ответ и способствует дальнейшему повреждению гепатоцитов [27].

Кроме того, многие другие типы клеток (NKT-клетки, Th17-клетки и слизисто-ассоциированные инвариантные Т-клетки) тоже могут играть роль в модуляции прогрессирования АБП в доклинических моделях. Более того, многие провоспалительные медиаторы повышены и, вероятно, синергетически способствуют прогрессированию АБП [6].

Многофакторный процесс воспаления, наложившийся на алкогольное поражение печени, приводит к тяжелым нарушениям ее функции.

ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Клиническое течение АБП напрямую связано с воздержанием от алкоголя: в случае полного отказа от алкоголя возможно достичь компенсированного состояния, т. к. гепатоциты обладают значительным регенеративным потенциалом. Однако такие пациенты склонны к набору веса, что повышает риск развития неалкогольной жировой болезни печени [28].

В настоящее время не существует специфических маркеров для диагностики АБП. Диагноз ставят на основании комплексного подхода, включающего сбор анамнеза, физикальное обследование, а также лабораторные и инструментальные методы исследования.

Диагноз АБП можно заподозрить на основе следующих данных:

Анамнез: употребление > 2 СтД/сут для женщин и > 3 СтД/сут для мужчин при наличии клинических и/или лабораторных признаков поражения печени [2].

Результаты скрининга:

- AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) – набор > 8 баллов свидетельствует о высоком риске алкогольного поражения печени;
- анкета-опросник «CAGE» (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) – положительные ответы на все 4 вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости или уже сформировавшейся зависимости [2].

Клинические признаки:

- Для любой формы АБП характерны стигмы алкоголизма: *facies alcoholica*, одутловатость лица, купероз, увеличение околоушных слюнных желез, ринофима, яркие телеангиэктазии на коже лица, груди и спины, пальмарная эритема, гипергидроз кожи лица и ладоней, различные степени проявления полинейропатии, гинекомастия, ладонный фиброматоз, алкогольный тремор, атрофия мышц плечевого пояса, тестикулярная атрофия, гепатомегалия, а также различные вегетативные нарушения [2, 4, 7].
- Признаки стеатоза появляются после употребления 4 СтД/сут в течение 7 дней. Для стеатоза характерно бессимптомное течение или появление неспецифических симптомов. При пальпации печень может быть увеличена, с гладкой поверхностью и закругленным краем. Данная форма в большинстве случаев выявляется случайно при проведении обследования по поводу какого-либо другого заболевания [2, 28, 29].
- Алкогольный гепатит: на фоне эпизода дипсомании или алкогольного эксцесса печень не успевает регенерировать в достаточном объеме, и АБП прогрессирует до стеатогепатита, когда при биопсии печени определяются признаки воспаления и фиброза. Данная форма отличается от простого стеатоза только возможным наличием гепатомегалии с невыраженной болезненностью при пальпации [2, 7, 28].

Другим вариантом течения алкогольного гепатита является тяжелый алкогольный гепатит, способный манифестировать на фоне любой формы АБП быстрым прогрессированием печеночной недостаточности, развитием желтухи, асцита, печеночной энцефалопатии (ПЭ), геморрагического синдрома, реакций острой фазы (лихорадка, общая слабость, артралгия, миалгия) и характеризующийся высокой краткосрочной летальностью (30–50%). Помимо этого, отмечается снижение или дефицит массы тела за счет саркопении, при пальпации определяется гепатомегалия и выраженная болезненность, а также в случае массивного воспалительного отека и сдавления печеночных вен появляются признаки портальной гипертензии, но, в отличие от АЦП, они носят обратимый характер. У таких пациентов могут присутствовать признаки синдрома системного воспалительного ответа даже при отсутствии инфекции [30]. Критерии SIRS включают наличие ≥ 2 из следующих признаков: частота сердечных сокращений > 100 уд/мин, температура > 38 °C или < 36 °C, частота дыхательных движений > 12 вдохов/мин и количество лейкоцитов > 12 000 или < 4 000 мм^3 [28].

В некоторых случаях при формировании внутрипеченочного холестаза появляются кожный зуд и экскориация по всему телу. В ~80% случаях пациенты с тяжелым алкогольным гепатитом (при индексе MELD (Model for End-Stage Liver Disease) > 20 и/или индексе Maddrey (дискриминантная функция) ≥ 32) имеют скрытый цирроз [2, 7, 28].

- Стадия АЦП характеризуется нарастанием признаков печеночной недостаточности: появление или усиление отеков в результате гипоальбуминемии; печеночных знаков (телеангиоэктазии, ангиомы у края носа, в углу глаз, пальмарная эритема; лакированный, отечный язык бруснично-красного цвета; карминово-красная окраска сли-

зистой полости рта и губ; гинекомастия; атрофия половых органов; уменьшение выраженности вторичных половых признаков) вследствие гиперэстрогенемии и усиления периферического превращения андрогенов в эстрогены; желтухи; признаков портальной гипертензии (асцит, гепатоспленомегалия, венозные коллатерали на передней брюшной стенке («голова медузы»), расширение геморроидальных вен); геморрагического синдрома (кровоточивость десен и/или носовые кровотечения, спонтанное появление петехий и экхимозов и др.); инверсии сна (бессонница ночью и сонливость днем). У женщин детородного возраста проявлением АЦП может быть нарушение менструального цикла, вплоть до аменореи, а у мужчин – эректильная дисфункция и снижение либидо. При наличии выраженного асцита перкуторно над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости можно определить тупой звук вместо тимпанита. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена [2, 4, 28].

Иногда АЦП может сопровождаться синдромом повышенного бактериального роста в кишечнике (повышение температуры тела, вздутие, урчание в животе, расстройство стула (чаще диарея)) и признаками гипердинамического кровообращения (тахикардия и гипотония в покое) [2, 4, 28].

При хронической алкогольной интоксикации на фоне дефицита тиамина возможно развитие синдрома Вернике – Корсакова: энцефалопатия Вернике (острая фаза) – офтальмоплегия, нистагм, атаксия и изменение сознания (от клинически бессимптомных форм до коматозного состояния); корсаковский психоз (хроническая фаза) – антероградная/ретроградная амнезия, конфабуляция, дезориентировка, когнитивные нарушения (проблемы с вниманием, концентрацией и решением задач и т. д.), изменения в настроении и личности, нарушения моторики [2, 4, 28].

Лабораторные исследования представлены в *табл. 1*.

С целью исключения сочетанной патологии у пациентов с АБП рекомендовано исследование маркеров вирусных гепатитов, насыщения трансферрина железом (при подозрении на нарушения обмена железа – гематохроматоз или вторичные перегрузки железом) и церулоплазмина [2, 4, 28].

Инструментальные исследования:

- Ультразвуковое исследование (УЗИ): проводится для оценки состояния печени, ее размеров, контуров, эхогенности и функциональных показателей. Особое внимание уделяется аттенюации УЗ-сигнала, гиперэхогенности печени, размерам воротной и селезеночной вен. УЗИ выявляет характерную гиперэхогенную структуру печени, но имеет низкую чувствительность в диагностике степени стеатоза. Признаки портальной гипертензии на УЗИ включают расширение воротной вены (≥13 мм), снижение скорости кровотока или ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей, спленомегалию [2, 4, 28].
- Эзофагогастродуоденоскопия: проводится с целью определения наличия и степени варикозно-расширенных вен пищевода и желудка пациентам с высоким риском цирротической трансформации печени или с подтвержденным диагнозом АЦП [2, 4, 28].
- Электрокардиограмма: проводится с целью выявления нарушений ритма или косвенных признаков алкогольной кардиомиопатии и других сочетанных и сопутствующих заболеваний сердца [2, 4, 28].

По показаниям (при отсутствии противопоказаний) пациентам с АБП проводятся следующие исследования:

- Компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием в случаях наличия подозрений на тромбоз в венах портальной системы или с очаговыми изменениями печени по данным УЗИ [2, 4, 28].
- Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием гепатоспецифичным контрастным агентом при наличии очаговых изменений паренхимы печени по данным УЗИ (при невозможности проведения или неинформативности проведенной ранее компьютерной томографии) с целью определения этиологии образований печени и уточнения характера изменений [2, 4, 28].
- Пункционная биопсия печени с последующим патологоанатомическим исследованием может быть проведена для подтверждения диагноза АБП, оценки стадии заболевания, а также для исключения других причин поражения печени [2, 4, 28].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика форм алкогольной болезни печени на основании лабораторных и инструментальных данных [2, 7, 28, 29]

Table 1. Differential diagnosis between types of alcoholic liver disease based on laboratory and instrumental findings [2, 7, 28, 29]

Форма АБП		Лабораторные показатели							
		КдР	Bi	ГГТП	МНО	ПТИ	I ФС	ALB	PLT
Стеатоз		N/↑ (>1)	N	N/↑	N	–	–	–	–
Алкогольный гепатит	Стеатогепатит	↑↑ (>1)	N	↑↑	N	–	–	–	–
	Тяжелый алкогольный гепатит	↑↑↑ (>1,5)	↑↑↑	↑ +ЩФ (при холестазе)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	–
Цирроз		–	↑	↑ +ЩФ (при холестазе)	↑	↓		↓	↓

Примечание. АБП – алкогольная болезнь печени; КдР – коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ); Bi – билирубин; ГГТП – γ-глютамилтранспептидаза; МНО – международное нормализованное отношение; ПТИ – протромбиновый индекс; I ФС – I фактор свертываемости (фибриноген); ALB – альбумин; PLT – тромбоциты; ЩФ – щелочная фосфатаза; «–» – показатель не имеет клинического значения.

Морфологические признаки АБП включают широкий спектр изменений, которые могут варьироваться в зависимости от стадии заболевания. На ранних стадиях определяется преимущественно макровезикулярный стеатоз, реже встречается микровезикулярный или смешанный тип. Повреждения гепатоцитов описываются как баллонная дистрофия, характеризующаяся набуханием клеток и просветлением цитоплазмы [2, 4, 28, 31].

При прогрессировании заболевания присоединяются воспалительные изменения, представленные полиморфно-клеточным инфильтратом с преобладанием нейтрофилов, что особенно характерно для алкогольного гепатита. Воспаление чаще локализуется в пределах печеночных долек (лобулярное воспаление) [2, 28, 31].

На более поздних стадиях развивается фиброз, который может прогрессировать до формирования цирроза печени. Фиброз характеризуется избыточным отложением соединительной ткани, что приводит к нарушению архитектоники печени. Цирроз при АБП чаще имеет микронодулярный характер, хотя в некоторых случаях может быть макронодулярным или смешанным [2, 5, 28, 31].

Важным гистологическим признаком, хотя и не специфичным для АБП, является наличие телец Мэллори (алкогольный гиалин) и мегамитохондрий, которые часто ассоциируются с активным употреблением алкоголя [2, 5, 28, 31].

Пункционная биопсия позволяет не только подтвердить диагноз, но и оценить степень активности воспаления, выраженность фиброза и стадию заболевания. Это имеет важное значение для определения тактики лечения и прогноза [2, 5, 28, 31].

Следует отметить, что морфологические изменения при АБП могут сочетаться с другими формами поражения печени, такими как неалкогольная жировая болезнь печени или вирусные гепатиты, что требует тщательной дифференциальной диагностики [2, 5, 28, 31].

Таким образом, морфологическое исследование биоптата печени остается важным инструментом в диагностике и оценке тяжести алкогольной болезни печени, особенно в сложных клинических случаях.

Неинвазивная диагностика фиброза печени применяется в случаях, когда рутинные методы обследования не позволяют получить достоверные результаты, а также когда проведение биопсии печени нецелесообразно или невозможно.

Эластометрия печени (транзиентная эластография) основана на измерении плотности печени с помощью УЗ-технологии. Этот метод позволяет оценить жесткость печеночной ткани, которая коррелирует со степенью фиброза [2, 4, 5].

Показатели плотности печени, полученные у пациентов с АЦП, как правило, выше, чем у пациентов с вирусными циррозами. Это связано с особенностями морфологических изменений при АБП, включая более выраженное воспаление и фиброз, которые могут влиять на жесткость ткани [2, 4, 5].

Однако при интерпретации результатов эластографии необходимо учитывать ряд факторов, которые могут искажать показатели плотности: активный алкогольный гепатит (повышение уровня АСТ > 100 ЕД/л может приводить к завышению показателей плотности печени); воспаление и холестаз могут увеличивать жесткость печени независимо от стадии фиброза; активное употребление алкоголя может временно повышать показатели плотности, тогда как абстиненция (отказ от алкоголя) может снижать их [2, 4, 5].

Для повышения точности диагностики рекомендуется использовать пороговые значения плотности печени, которые были валидизированы в исследованиях:

- исключение тяжелого фиброза: значения менее 8–10 кПа;
- подозрение на тяжелый фиброз: значения 12–15 кПа (при исключении других причин, которые могут давать ложноположительные результаты) [2, 5].

Предпочтительным сывороточным тестом является ФиброТест, который включает анализ крови с оценкой уровней α_2-макроглобулина, гаптоглобина, γ-глютамилтранспептидазы, аполипопротеина (ApoA1), билирубина, а также учет возраста и пола пациента. В исследовании с участием 221 пациента с гистологически подтвержденной АБП среднее значение ФиброТеста составило 0,29 у пациентов без фиброза и 0,88 у пациентов с АЦП. Площадь под ROC-кривой (AUROC) для диагностики ЦП составила 0,95 [2, 4, 32].

ФиброМетр – сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α_2-макроглобулина и гиалуроновой кислоты, а также возраст пациента. Диагностическая точность сопоставима с ФиброТестом (AUROC для фиброза – 0,80, для ЦП – 0,90) [2, 4, 32].

Hepascore – сывороточный маркер фиброза, который включает уровни билирубина, ГГТ, гиалуроновой кислоты, α_2-макроглобулина, а также возраст и пол пациента. Диагностическая точность сопоставима с ФиброТестом и ФиброМетром (AUROC для выраженного фиброза – около 0,80, для ЦП – около 0,90) [2, 4, 32].

Индекс PGAA использует следующие биомаркеры: протромбиновый индекс (ПТИ), ГГТ, ApoA1 и α_2-макроглобулин [2, 4, 32].

Для прогнозирования вероятного развития и исхода заболевания в российских клинических рекомендациях предложено использовать следующие модели:

- Дискриминантная функция (по Maddrey) (DF): используется для оценки тяжести алкогольного гепатита и решения вопроса о назначении глюкокортикостероидов (ГКС) [2].

Используемые показатели: протромбиновое время, общий билирубин [2].

Интерпретация результатов: DF ⩾ 32 ассоциирована с летальностью 25–45% в течение ближайших 28 дней, в то время как DF < 32 баллов (нетяжелый гепатит) приводит к летальному исходу в течение 3 мес. менее чем у 10% пациентов. Чувствительность и специфичность DF в определении летального исхода в течение месяца составляет 86 и 48% соответственно [2].

- Индекс MELD принят для определения летального исхода (смертности) больных АБП в течение 3 мес., а также используется для определения очередности трансплантации печени в листе ожидания (в связи с ограниченным количеством донорских органов) [2].

Используемые показатели: креатинин, общий билирубин, международное нормализованное отношение (МНО) [2].

Интерпретация результатов: смертность больных в течение 3 мес. в зависимости от значения MELD составляет: >40 – 71,3%; 30–39 – 52,6%; 20–29 – 19,6%; 10–19 – 6,0%; <9 – 1,9% [2].

- Индекс Lille предназначен для оценки эффективности терапии тяжелого алкогольного гепатита ГКС с решением вопроса о продолжительности лечения этими препаратами [2].

Используемые показатели: возраст, альбумин, изменение общего билирубина, почечная недостаточность, значение DF [2].

Интерпретация результатов: при значении показателя менее 0,45 можно прогнозировать, что в течение 6 мес. выживаемость больных составит в среднем 25% [2].

- Шкала Глазго используется для оценки краткосрочной выживаемости и тяжести алкогольного гепатита с учетом возраста пациента, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня в сыворотке крови общего билирубина и мочевины. В сравнении с предыдущими шкалами она является более дискретной, что снижает ее точность, но улучшает формализованность. Креатинин в данной шкале заменен на мочевину, а также добавлены такие важные факторы, как возраст больных (у пожилых смертность выше) и выраженность воспалительной реакции, которую оценивают по лейкоцитозу [2].

Используемые показатели: возраст, уровень лейкоцитов, уровень мочевины, МНО, билирубин [2].

Интерпретация результатов: при значениях более 8 баллов (критерий тяжелого алкогольного гепатита) к 28-му дню выживает 52% больных, к 84-му дню – 38%, при назначении таким больным ГКС выживаемость увеличивается – 78 и 59% соответственно [2].

ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

АБП представляет собой серьезное заболевание, требующее комплексного подхода к лечению. Его ключевым элементом является достижение и поддержание абстиненции – единственный метод этиотропной терапии, который способствует улучшению жизненного прогноза, предотвращению осложнений со стороны печени и других органов. Пациентам с признаками поражения печени при подозрении на алкогольную зависимость показана консультация врача-нарколога [2].

После отказа от употребления алкоголя или значительного уменьшения его дозы в половине случаев возникает абстинентный синдром. Характер течения этого синдрома может быть как неосложненным, так и осложненным, проявляясь на 2–4-й день после прекращения употребления алкоголя делирием или эпилептическими приступами. При лечении таких пациентов также необходимо совместное наблюдение с врачом – психиатром-наркологом [2].

У большинства пациентов с АБП наблюдаются выраженные нутритивные нарушения, такие как дефицит белка, витаминов (тиамин, фолиевая кислота, пиридоксин) и микроэлементов (цинк, витамины A и D). Тяжесть этих нарушений коррелирует с тяжестью течения заболевания и прогнозом [2].

Рекомендации по питанию для пациентов с АБП:

- Белок: в рационе пациента с АБП белок должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения, а также лактальбумином в количестве 1,2–1,5 г/кг массы тела. При ПЭ потребление белка ограничивается только в случаях индивидуальной непереносимости, т. к. для предотвращения катаболизма минимальное количество белка должно составлять 60 г/сут (на 2–3-й стадиях ПЭ), а после ликвидации симптомов ПЭ – увеличиваться до 80–100 г/сут (1,5 г/кг) [2, 28, 33].
- Энергетическая ценность: пациентам с АБП и ПЭ рекомендуется ежедневное потребление пищи калорийностью 35–40 ккал/кг идеальной массы тела (1 800–2 500 ккал/сут). Углеводы помогают снизить концентрацию аммиака в плазме, но при нарушении толерантности к глюкозе может потребоваться инсулин [2, 28, 33].
- Витамины и микроэлементы: при дефиците питательных веществ, особенно тиамина, показано их парентеральное введение. Пациентам с энцефалопатией Вернике тиамин назначается незамедлительно в дозе 500 мг 3 раза/сут внутривенно капельно в течение 2–3 дней, с последующим переходом на поддерживающую дозу 250 мг/сут внутривенно капельно (длительность курса определяется динамикой клинических симптомов), далее по 50–100 мг перорально. Помимо этого, необходимо введение таких препаратов, как калий, магний; по показаниям (при симптомах авитаминоза): пиридоксина, цианокобаламина, никотиновой кислоты, аскорбиновой и фолиевой кислоты [2, 4, 5].

При наличии синдрома мальабсорбции или других противопоказаний к энтеральному питанию может быть использовано парентеральное введение питательных веществ, которое, однако, связано с высоким риском катетер-ассоциированных инфекций, поэтому его применение должно быть строго обосновано [28, 34].

У пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом (DF ⩾ 32, MELD ⩾ 20) при отсутствии активного инфекционного заболевания терапию начинают с ГКС. Согласно исследованию J.P. Arab et al., ГКС снижают краткосрочную смертность на 36%. Однако их эффективность зависит от тяжести состояния пациента. Например, у пациентов с баллами MELD 21–39 наблюдалось значительное преимущество в выживаемости, с ограниченным преимуществом в диапазоне 40–50, а при MELD > 50 польза от кортикостероидов отсутствовала [35].

Рекомендованные дозировки ГКС:

- преднизолон 40 мг/сут, курс лечения 28 дней;
- метилпреднизолон 32 мг/сут, курс лечения 28 дней [2].

Согласно российским клиническим рекомендациям, оценку эффективности терапии необходимо проводить на 7-й день от ее начала с помощью индекса Lille [2]. Однако современные данные свидетельствуют о том, что индекс Lille, рассчитанный на 4-й день терапии ГКС, так же точен в прогнозировании исхода и ответа на лечение, как и на 7-й день [36, 37].

Кроме того, прогнозирование спонтанного выздоровления без использования ГКС представляет большой интерес, учитывая профиль побочных эффектов кортикостероидов. В недавнем исследовании с участием 426 пациентов с АБП траектория изменения уровня билирубина в сыворотке крови была разделена на три категории: «быстро снижающиеся», «стабильные» и «быстро повышающиеся». Пациенты с «быстро снижающимся» уровнем билирубина (те, у кого уровень билирубина на 7-й день составлял <80% от значения при поступлении) имели 90-дневную выживаемость. У таких пациентов применение ГКС не показало дополнительной пользы, что подчеркивает важность индивидуального подхода к лечению и необходимость тщательного мониторинга динамики билирубина [38].

Для повышения эффективности терапии и снижения риска гепаторенального синдрома рекомендуется комбинировать ГКС с адеметионином. Адеметионин также показан пациентам с циррозом печени классов А и В по Чайлд – Пью для улучшения клинико-биохимических показателей и снижения летальности [2].

При ПЭ рекомендовано включение в терапию препаратов, корригирующих гипераммониемию, таких как орнитин. Орнитин способствует снижению уровня аммиака в крови и улучшению психического состояния пациентов [2, 39].

Для пациентов с холестатическим синдромом может быть назначена урсодезоксихолевая кислота или адеметионин, которые способствуют улучшению биохимических показателей и гистологической картины печени [2, 40, 41].

Для коррекции нарушений в энтерогепатической оси используются антибиотики широкого спектра действия (рифаксимин), пробиотики, пребиотики, синбиотики, энтеросорбенты, а также трансплантация фекальных микробов [7].

Трансплантация печени показана пациентам с декомпенсированным циррозом или тяжелым алкогольным гепатитом, не поддающимся лечению ГКС. Основным критерием для трансплантации является прогнозируемая выживаемость после операции, превышающая продолжительность жизни без трансплантации. Основные противопоказания включают активный алкоголизм, внепеченочные злокачественные заболевания, тяжелые сопутствующие заболевания и психологическую несостоятельность пациента [2, 34].

РОЛЬ ПРЕПАРАТА ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

В контексте комплексного подхода к лечению АБП одним из ключевых компонентов становятся гепатопротекторы.

Многие лекарственные средства демонстрируют низкую эффективность или вызывают нежелательные побочные эффекты. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке существует перспективный препарат, который обладает оптимальными характеристиками по соотношению цены и качества – Эссенциале форте Н. Действующее вещество препарата представлено фосфатидилхолином из соевых бобов, содержащим 93% (3-sn-фосфатидил) холина – эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)[5].

Как уже было отмечено, фосфолипиды являются основным структурным элементом мембран клеток и внутриклеточных органелл. При АБП происходит их повреждение этанолом и его токсичными метаболитами. ЭФЛ, входящие в состав препарата Эссенциале форте Н, по своей химической структуре аналогичны эндогенным фосфолипидам, но превосходят их по активности благодаря более высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот.

Встраиваясь в поврежденные участки мембран, ЭФЛ способствуют восстановлению целостности клеток и их регенерации. Кроме того, это способствует нормализации текучести мембран, улучшению их эластичности и проницаемости, а также защите клеточных органелл от повреждения[6] [42–43].

Также ЭФЛ обладают:

- антиоксидантным действием: снижают окислительный стресс, вызванный избыточным образованием свободных радикалов при метаболизме этанола, и предотвращают перекисное окисление липидов, которое разрушает клеточные мембраны; это помогает сохранить структуру и функции гепатоцитов[7] [42–44].
- противовоспалительным действием: уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β, которые играют ключевую роль в развитии воспаления при алкогольной болезни печени[8] [42–44];
- антифибротическим действием: подавляют активность клеток Ито, которые при повреждении начинают вырабатывать коллаген, что приводит к образованию рубцовой ткани; ЭФЛ также снижают активность ферментов, участвующих в синтезе коллагена, что помогает предотвратить прогрессирование фиброза[9] [42–44];
- регенеративным действием: стимулируют регенерацию гепатоцитов, ускоряя восстановление поврежденных клеток и нормализуя их функции; они улучшают метаболизм липидов и белков, восстанавливают активность ферментных систем и способствуют нормальному протеканию окислительного фосфорилирования, что особенно важно для печени, т. к. ее клетки на 80% состоят из мембран, и их нормальное функционирование напрямую связано с детоксикационной способностью органа[10] [42–44].
- липидорегулирующим действием: улучшают транспорт холестерина и нейтральных жиров к местам их окисления; это происходит за счет повышения способности липопротеинов высокой плотности связывать холестерин[11] [42–44].

Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают гепатопротекторное действие ЭФЛ. Эксперименты проводились на различных моделях поражения

[5] Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.
[6] Там же.
[7] Там же.
[8] Там же.
[9] Там же.
[10] Там же.
[11] Там же.

печени, включая хроническую алкогольную интоксикацию, а также лекарственное и химическое воздействие. Особенно значимым является исследование на обезьянах-бабуинах, которое продолжалось 20 лет. Результаты показали, что ЭФЛ не только замедляют, но и полностью останавливают прогрессирование алкогольных поражений печени на ранних стадиях, а в тяжелых случаях могут способствовать регрессу [45].

Для иллюстрации эффективности ЭФЛ рассмотрим некоторые статистические данные из исследований.

Исследование М.А. Бутова и соавт.: у 100% пациентов с циррозом печени (40 человек) на момент начала лечения наблюдались астенический и диспепсический синдромы, а желтуха – у 47,5% (19 человек). На 21-й день терапии ЭФЛ отмечена положительная динамика: астенические жалобы сохранились у 17,5% (7 человек), желтуха – у 17,5%, тяжесть в правом подреберье – у 20% (8 человек), тошнота – у 12,5% (5 человек) [44].

Биохимические показатели также улучшились: уровень билирубина снизился на 66,7% (с 66,7 до 22,2 мкмоль/л), активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) – на 46,5% (с 80,3 ± 9,1 до 42,9 ± 5,1 Е/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) – на 36% (с 61,5 ± 7,4 до 39,2 ± 5,9 Е/л), γ-глютамилтранспептидазы (γ-ГТП) – на 54,7% (с 220,8 ± 35,6 до 100 ± 18,45 Е/л). Уровень щелочной фосфатазы нормализовался, а ПТИ повысился на 11%. Таким образом, лечение привело к значительному улучшению клинической и лабораторной картины [44].

В исследовании М.А. Бутова и А.С. Василевской участвовали 40 пациентов с АЦП (средний возраст 49,1 ± 8,4 года), которые получали препарат Эссенциале форте Н (600 мг 3 раза в день) в течение 21 дня. На фоне терапии наблюдалось значительное улучшение клинических и биохимических показателей. Диспепсический синдром наблюдался у 15% пациентов (изначально 100%), астенический синдром – у 17,5% (изначально 100%), а желтуха – у 17,5% (изначально 47,5%) [46].

Биохимические показатели также улучшились: уровень АСТ снизился с 80,3 ± 9,1 до 42,9 ± 5,1 Е/л ($p = 0,001$), АЛТ – с 61,5 ± 7,4 до 39,2 ± 5,9 Е/л ($p = 0,004$), а билирубин – с 66,7 до 22,2 мкмоль/л ($p = 0,01$). Активность γ-ГТП уменьшилась на 54,7% ($p = 0,04$), а щелочная фосфатаза – на 52,1% ($p = 0,01$). ПТИ увеличился на 10,7%, хотя это изменение не было статистически значимым ($p = 0,56$) [46].

Эксперимент на крысах подтвердил гепатопротекторное действие ЭФЛ: у животных, получавших этанол и ЭФЛ, активность АСТ и АЛТ была ниже, а повреждения печени (воспаление, жировая дистрофия) менее выражены, чем у группы, получавшей только алкоголь [46].

В исследование А.С. Василевской и соавт. на крысах с хронической алкогольной интоксикацией изучалось влияние ЭФЛ. У животных, получавших этанол, наблюдалось значительное повышение АСТ (в 1,9 раза, на 89%), АЛТ (в 1,5 раза, на 50%) и билирубина (в 2,2 раза). При применении препарата активность АСТ снизилась на 34%, а АЛТ – на 20% ($p < 0,05$). Морфологические изменения печени (жировая дистрофия, некрозы) также были менее выражены [47].

В большинстве случаев препараты на основе ЭФЛ хорошо переносятся пациентами и считаются безопасными. Однако, как и любое лекарственное средство, они могут вызывать некоторые побочные реакции (*табл. 2*).

Результатом применения препарата является более благоприятное течение АБП и существенное снижение риска развития осложнений, а также уменьшение сроков нахождения в стационаре и затрат на лечение.

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции на введение эссенциальных фосфолипидов*

Table 2. Adverse drug reactions following the administration of essential phospholipids*

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Иммунная система	Редко (≥1/10 000, <1/1 000)	Реакции повышенной чувствительности
Желудочно-кишечный тракт	Частота неизвестна	Тошнота, рвота
Кожа и подкожно-жировая клетчатка	Частота неизвестна	Аллергические реакции (сыпь, высыпания на коже (экзантема), крапивница), зуд

* Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88699735-3ef1-4d4c-9e1d-0317b751af9d.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АБП остается одной из наиболее значимых проблем общественного здоровья во всем мире. Ежегодно употребление алкоголя приводит к миллионам смертей, инвалидизации и ухудшению качества жизни, особенно среди трудоспособного населения. Патогенез АБП сложен и многофакторен, включая прямое токсическое воздействие этанола, окислительный стресс, воспаление, фиброз и дисфункцию кишечника. Диагностика АБП требует комплексного подхода, включающего клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также оценку рисков с использованием стандартизированных доз алкоголя.

Лечение АБП должно быть направлено на достижение абстиненции, коррекцию нутритивных нарушений и применение современных терапевтических стратегий, включая ГКС, гепатопротекторы (такие как эссенциальные фосфолипиды) и, в тяжелых случаях, трансплантацию печени. Препараты на основе эссенциальных фосфолипидов, такие как Эссенциале Форте Н, демонстрируют высокую эффективность в восстановлении структуры и функций гепатоцитов, снижении воспаления и предотвращении фиброза.

Профилактика АБП должна включать образовательные программы, ограничение доступности алкоголя и раннее выявление лиц, злоупотребляющих алкоголем. Только комплексный подход, сочетающий медицинские, социальные и политические меры, позволит снизить бремя АБП и улучшить качество жизни миллионов людей во всем мире.

Поступила / Received 17.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2025
Принята в печать / Accepted 15.04.2025

Список литературы / References

1. Шальнова СА, Максимов СА, Баланова ЮА, Деев АД, Евстифеева СЕ, Имаева АЭ и др. (от имени исследования ЭССЕ-РФ). Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ–РФ). *Профилактическая медицина.* 2019;22(5):45–53. https://doi.org/10.17116/profmed20192205145.
Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YuA, Deev AD, Evstifeeva SE, Imaeva AE et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(5):45–53. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/profmed20192205145.
2. Ивашкин ВТ, Лазебник ЛД, Голованова ЕВ, Деева ТА, Дракина ОМ, Еремина ТЮ и др. *Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации.* М.; 2024. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/711_2.
3. Степаненко ДА, Гома ТВ, Козлова НМ. Алкогольная болезнь печени: вопросы этиологии и влияние факторов риска (обзор литературы). *Байкальский медицинский журнал.* 2023;2(2):20–29. https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-20-29.
Stepanenko DA, Goma TV, Kozlova NM. Alcoholic liver disease: etiology and the impact of risk factors (literature review). *Baikal Medical Journal.* 2023;2(2):20–29. (In Russ.) https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-20-29.
4. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Сиволап ЮП, Луньков ВД, Жаркова МС, Масленников РВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(6):20–40. Режим доступа: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164.
Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS, Maslennikov RV. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190/164.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154–181. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018.
6. Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest.* 2024;134(3):e176345. https://doi.org/10.1172/JCI176345.
7. Скворцов ВВ, Скворцова ЕМ, Коломыцев ВВ, Горюнова ЛВ. Острый алкогольный гепатит – место современных гепатопротекторов. *Медицинский совет.* 2024;18(8):98–107. https://doi.org/10.21518/ms2024-215.
Skvortsov VV, Skvortsova EM, Kolomytsev VV, Goryunova LV. Acute alcoholic hepatitis – the role of modern hepatoprotectors. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(8):98–107. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-215.
8. Åberg F, Helenius–Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2017;37(9):1373–1381. https://doi.org/10.1111/liv.13408.
9. Simpson RF, Hermon C, Liu B, Green J, Reeves GK, Beral V et al. Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: Analysis of the prospective UK Million Women Study. *Lancet Public Health.* 2019;4(1):e41–e48. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30230-5.
10. Askgaard G, Leon DA, Kjaer MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology.* 2017;65(3):929–937. https://doi.org/10.1002/hep.28943.
11. Åberg F, Jiang ZG, Cortez–Pinto H, Männistö V. Alcohol-associated liver disease – Global epidemiology. *Hepatology.* 2024;80(6):1307–1322. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000899.
12. Dam MK, Flensborg-Madsen T, Eliasen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):585–591. https://doi.org/10.3109/00365521.2013.777469.
13. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C – The impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):497–520. https://doi.org/10.1111/apt.13090.
14. Gonzalez HC, Zhou Y, Nimri FM, Rupp LB, Trudeau S, Gordon SC. Alcohol-related hepatitis admissions increased 50% in the first months of the COVID–19 pandemic in the USA. *Liver Int.* 2022;42(4):762–764. https://doi.org/10.1111/liv.15172.
15. Cholankeril G, Goli K, Rana A, Hernaez R, Podboy A, Jalal P et al. Impact of COVID–19 pandemic on liver transplantation and alcohol-associated liver disease in the USA. *Hepatology.* 2021;74(6):3316–3329. https://doi.org/10.1002/hep.32067.
16. Yuan S, She D, Jiang S., Deng N, Peng J, Ma L. Endoplasmic reticulum stress and therapeutic strategies in metabolic, neurodegenerative diseases and cancer. *Mol Med.* 2024;30(1):40. https://doi.org/10.1186/s10020-024-00808-9.
17. Mavila N, Siraganahalli Eshwaraiah M, Kennedy J. Ductular Reactions in Liver Injury, Regeneration, and Disease Progression – An Overview. *Cells.* 2024;13(7):579. https://doi.org/10.3390/cells13070579.
18. Maccioni L, Fu Y, Horsmans Y, Leclercq I, Stärkel P, Kunos G, Gao B. Alcohol-associated bowel disease: new insights into pathogenesis. *eGastroenterology.* 2023;1(1):e100013. https://doi.org/10.1136/egastro-2023-100013.
19. Kasper P, Lang S, Steffen HM, Demir M. Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Liver Int.* 2023;43(10):2078–2095. https://doi.org/10.1111/liv.15701.
20. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, Yarygin KS, Kovarsky BA, Pavlenko AV et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome.* 2017;5(1):141. https://doi.org/10.1186/s40168-017-0359-2.
21. Chaudhry H, Sohal A, Iqbal H, Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol.* 2023;29(17):2551–2570. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i17.2551.
22. Gao B, Maleeha F Ahmad, Laura E Nagy, Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2019;70(2):249–259. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.023.
23. Ma J, Guillot A, Yang Z, Mackowiak B, Hwang S, Park O et al. Distinct histopathological phenotypes of severe alcoholic hepatitis suggest different mechanisms driving liver injury and failure. *J Clin Invest.* 2022;132(14):e157780. https://doi.org/10.1172/JCI157780.
24. Khan RS, Lalor PF, Thursz M, Newsome PN. The role of neutrophils in alcoholrelated hepatitis. *J Hepatol.* 2023;79(4):1037–1048. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.017.
25. Cho Y, Bukong TN, Tornai D, Babuta M, Vlachos IS, Kanata E et al. Neutrophil extracellular traps contribute to liver damage and increase defective low-density neutrophils in alcohol-associated hepatitis. *J Hepatol.* 2023;78(1):28–44. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.029.
26. Mehal W. Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome. *eGastroenterology.* 2023;1(1):e100015. https://doi.org/10.1136/egastro-2023-100015.
27. Ahmadi AR, Song G, Gao T, Ma J, Han X, Hu MW et al. Discovery and characterization of cross-reactive intrahepatic antibodies in severe alcoholic hepatitis. *Elife.* 2023;12:RP86678. https://doi.org/10.7554/eLife.86678.
28. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175–194. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469.
29. Sharma P, Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:19. https://doi.org/10.21037/tgh.2019.10.02.
30. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(3):762–772. https://doi.org/10.1002/hep.27779.
31. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150(4):785–790. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.042.
32. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non–invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237–264. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006.
33. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285–294. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.018.
34. Jophlin LL, Singal AK, Bataller R, Wong RJ, Sauer BG, Terrault NA, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(1):30–54. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002572.
35. Arab JP, Díaz LA, Baeza N, Idalsoaga F, Fuentes-López E, Arnold J et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol* 2021;75(5):1026–1033. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.019.
36. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, Chavez-Araujo R, Prado V, de Lourdes Candolo-Martinelli A et al. A Day-4 Lille Model Predicts Response to Corticosteroids and Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):306–315. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.539.
37. Foncea CG, Sporea I, Lupușoru R, Moga TV, Bende F, Șirli R, Popescu A. Day-4 Lille Score Is a Good Prognostic Factor and Early Predictor in Assessing Therapy Response in Patients with Liver Cirrhosis and Severe Alcoholic Hepatitis. *J Clin Med.* 2021:10(11):2338. https://doi.org/10.3390/jcm10112338.
38. Parker R, Cabezas J, Altamirano J, Arab JP, Ventura-Cots M, Sinha A et al. Trajectory of serum bilirubin predicts spontaneous recovery in a real-world cohort of patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e289–e297. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.042.
39. Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis.* 2020;35(1):75–81. https://doi.org/10.1007/s11011-019-00463-8.
40. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, Uspenskiy YP, Fominih JA, Rozanov AV et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(3):208–219. https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02461-3.
41. Минушкин ОН, Фролова АА, Шиндина ТС, Кропова ОЕ, Михайлова ЕВ. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;26(1):18–22. Режим доступа:. https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Ursodezoksiholevaya_kislota_vgastroenterologicheskoy_praktike/.

Minushkin ON, Frolova AA, Shindina TS, Kropova OE, Mikhailova EV. Ursodeoxycholic acid in the gastroenterological practice. *RMJ. Medical Review.* 2018;26(1):18–22. Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Ursodezoksiholevaya_kislota_vgastroenterologicheskoy_praktike/.
42. Мавлитова ЛА, Хлынова ОВ. Влияние эссенциальных фосфолипидов и силимарина на структурно-функциональное состояние печени при стеатогепатитах различного генеза. *Пермский медицинский журнал.* 2015;(2):6–12. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-essentsialnyh-fosfolipidov-i-silimarina-na-strukturno-funktsionalnoe-sostoyanie-pecheni-pri-steatogepatitah-razlichnogo.
Mavlitova LA, Khlynova OV. Effect of essential phospholipids and silimarin on structure-functional status of liver in different genesis steatohepatites. *Perm Medical Journal.* 2015;(2):6–12. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-essentsialnyh-fosfolipidov-i-silimarina-na-strukturno-funktsionalnoe-sostoyanie-pecheni-pri-steatogepatitah-razlichnogo.
43. Гундерман КДж, Дроздзик М, Цыркунов ВМ. Влияние эссенциальных фосфолипидов на течение неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2019;3(1):5–13. https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13.
Gundermann K-J, Drozdzik M, Tsyrkunov VM. The influence of essential phospholipids on the course of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Hepatology and Gastroenterology.* 2019;3(1):5–13. (In Russ.) https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13.
44. Бутов МА, Василевская АС, Маслова ОА, Мнихович МВ. Эссенциальные фосфолипиды в лечении алкогольассоциированных заболеваний печени: клинико–экспериментальное исследование. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;110(10):28–32. Режим доступа: https://med-click.ru/uploads/files/docs/essentsialnye-fosfolipidy-v-lechenii-alkogolassotsiirovannyh-zabolevaniy-pecheni-kliniko-eksperimentalnoe-issledovanie.pdf.
Butov MA, Vasilevskaya AS, Maslova OA, Mnikhovich MV. Essential phospholipids in the treatment of alcohol-related liver disease: clinical and experimental study. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;110(10):28–32. (In Russ.) Available at: https://med-click.ru/uploads/files/docs/essentsialnye-fosfolipidy-v-lechenii-alkogolassotsiirovannyh-zabolevaniy-pecheni-kliniko-eksperimentalnoe-issledovanie.pdf.
45. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdzik 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.
46. Бутов МА, Василевская АС. Возможности эссенциальных фосфолипидов при алкогольной болезни печени конечной стадии. *Медицинский совет.* 2016;(14):58–61. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-58-61.
Butov MA, Vasilevskaya AS. Possibilities of essential phospholipids in alcoholic liver disease of terminal stage. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(14):58–61. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-58-61.
47. Василевская АС, Бутов МА, Узбекова ДГ, Мнихович МВ, Никифоров АА. Гепатопротекторы в устранении алкогольных повреждений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;(12):79–82. Режим доступа: https://elibrary.ru/szuukb.
Vasilevskaya AC, Butov MA, Uzbekova DG, Mnikhovich MV, Nikiforov AA. Hepatoprotectors in treatment of alcohol liver disease. Experimental study. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2013;(12):79–82. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/szuukb.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Скворцов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**
Написание текста – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Сбор и обработка материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Обзор литературы – **В.В. Скворцов, В.В. Коломыцев**
Анализ материала – **В.В. Коломыцев, Л.В. Горюнова**
Редактирование – **В.В. Скворцов**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Скворцов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**
Study concept and design – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev**
Text development – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Collection and processing of material – **Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Literature review – **Vsevolod V. Skvortsov, Victor V. Kolomytsev**
Material analysis – **Victor V. Kolomytsev, Lidia V. Goryunova**
Editing – **Vsevolod V. Skvortsov**
Approval of the final version of the article – **Vsevolod V. Skvortsov**

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru
Коломыцев Виктор Викторович, студент, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; eRST142@yandex.ru
Горюнова Лидия Владимировна, студент, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; Lidiagor200@mail.ru

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru
Victor V. Kolomytsev, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; eRST142@yandex.ru
Lidia V. Goryunova, Student, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; Lidiagor200@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-225

Оригинальная статья / Original article

Диагностическая точность предиктивных индексов оценки стеатоза и фиброза печени в сравнении с транзиентной эластографией у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Р.М. Брехунец✉, https://orcid.org/0000-0002-9390-8303, renata.94@mail.ru
Д.Н. Андреев, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit@mail.ru
И.В. Маев, https://orcid.org/0000-0001-6114-564X, igormaev@rambler.ru
Д.Т. Дичева, https://orcid.org/0000-0001-9224-7382, di.di4eva@yandex.ru
А.К. Кулиева, https://orcid.org/0000-0002-7501-9473, kak51@yandex.ru
Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме
Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет глобальную проблему для общественного здравоохранения. Согласно данным исследований, известно, что смертность от всех причин значительно возрастает при фиброзе печени F ⩾ 2, в связи с чем решающее значение в первичной диагностике фиброза и стеатоза печени играют предиктивные индексы (ПИ).
Цель. Оценить диагностическую точность ПИ стеатоза (FLI, ST) и фиброза печени (FIB-4, APRI, NFS) по сравнению с транзиентной эластографией (ТЭ) при идентификации фиброза и стеатоза печени у пациентов с НАЖБП.
Материалы и методы. В исследование включено 142 пациента с НАЖБП. Всем пациентам был выполнен расчет вышеуказанных ПИ, ТЭ с функцией CAP. Сравнение диагностической точности ПИ фиброза и стеатоза печени проводилось с ТЭ как референтным методом. Всем пациентам проводилась кистевая динамометрия для определения силы хвата рук (СХР).
Результаты. Пороговое значение (ПЗ) для индекса FIB-4 > 1,94 для дифференцировки выраженного ФП и цирроза (F3-F4): показатель AUC = 0,643, чувствительность – 34,78%, специфичность – 90,62. Для индекса APRI ПЗ >0,44 для дифференцировки выраженного ФП и цирроза (F3-F4): показатель AUC = 0,615, чувствительность – 54,35%, специфичность – 67,71. Для индекса NFS ПЗ > 26,38 для дифференцировки выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4): показатель AUC = 0,681, чувствительность – 58,7%, специфичность – 79,1. Для индекса ST ПЗ > 0,054 для дифференцировки выраженного стеатоза печени (S2-S3): показатель AUC = 0,713, чувствительность – 45,63%, специфичность – 87,18. Для СХР выявлена значимая обратная корреляционная связь между СХР, по данным кистевого динамометра, и количественным показателем плотности паренхимы печени, по данным ТЭ (кПа) (r = -0,2879, p = 0,0005).
Выводы. Наиболее высокую диагностическую точность при идентификации выраженного ФП и цирроза (F3-F4) показали индексы FIB-4 и NFS. Индексы FLI и ST продемонстрировали значимую диагностическую точность при идентификации выраженного стеатоза печени (S2-S3). СХР может использоваться как дополнительный неинвазивный метод, позволяющий отдифференцировать пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4).

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, неинвазивные тесты, Fibroscan, FIB-4, APRI, FLI

Для цитирования: Брехунец РМ, Андреев ДН, Маев ИВ, Дичева ДТ, Кулиева АК. Диагностическая точность предиктивных индексов оценки стеатоза и фиброза печени в сравнении с транзиентной эластографией у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2025;19(8):113–119. https://doi.org/10.21518/ms2025-225.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic accuracy of predictive indices for assessing liver steatosis and fibrosis as compared to transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Renata M. Brekhunets✉, https://orcid.org/0000-0002-9390-8303, renata.94@mail.ru
Dmitry N. Andreev, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit@mail.ru
Igor V. Maev, https://orcid.org/0000-0001-6114-564X, igormaev@rambler.ru
Diana T. Dicheva, https://orcid.org/0000-0001-9224-7382, di.di4eva@yandex.ru
Alla K. Kulieva, https://orcid.org/0000-0002-7501-9473, kak51@yandex.ru
Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia

© Брехунец РМ, Андреев ДН, Маев ИВ, Дичева ДТ, Кулиева АК, 2025

Abstract

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a global public health challenge. Study data show that all-cause mortality rates increase significantly with liver fibrosis F ⩾ 2; therefore, predictive indices (PI) are critical for the primary diagnosis of liver fibrosis and steatosis.

Aim. To assess the diagnostic accuracy of steatosis (FLI, ST) and liver fibrosis (FIB-4, APRI, NFS) PI for detecting liver fibrosis and steatosis as compared with transient elastography (TE) in patients with NAFLD.

Materials and methods. A total of 142 patients with NAFLD were included in the study. The computation of the above PI, TE-CAP was performed for all patients. The diagnostic accuracy of liver fibrosis and steatosis PI was compared with TE using a respondent-driven sampling. All patients underwent hand grip strength (HGS) measurement using a hand dynamometer.

Results. The FIB-4 (cut-off point > 1.94) showed AUC = 0.643, a sensitivity of 34.78% and specificity of 90.62 for differentiation between severe LF and cirrhosis (F3-F4). The APRI (cut-off point > 0.44) showed AUC = 0.615, a sensitivity of 54.35%, and specificity of 67.71 for differentiation between severe LF and cirrhosis (F3-F4). The NFS (cut-off point > 26.38) showed AUC = 0.681, a sensitivity of 58.7% and specificity of 79.1 for differentiation between severe LF and cirrhosis (F3-F4). The ST (cut-off point > 0.054) showed AUC = 0.713, a sensitivity of 45.63% and specificity of 87.18 for differentiation of severe liver steatosis (S2-S3). For HGS, a significant inverse correlation between HGS, based on hand dynamometer values, and the quantitative indicator of liver parenchyma density, based on TE (kPa) values, was found (r = -0.2879, p = 0.0005).

Conclusions. The FIB-4 and NFS indices showed the highest diagnostic accuracy for detecting severe AF and cirrhosis (F3-F4). The FLI and ST indices demonstrated the significant diagnostic accuracy for detecting severe liver steatosis (S2-S3). HGS can be used as an additional non-invasive method for the differentiation of patients with severe fibrosis and cirrhosis (F3-F4).

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-invasive tests, Fibroscan, FIB-4, APRI, FLI

For citation: Brekhunets RM, Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Kulieva AK. Diagnostic accuracy of predictive indices for assessing liver steatosis and fibrosis as compared to transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):113–119. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-225.

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

ВВЕДЕНИЕ

Жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией (ранее – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), диагностируется у пациентов по крайней мере с одним метаболическим фактором риска (например, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия) [1–3]. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) может приводить к фиброзу печени, который, в свою очередь, может прогрессировать до цирроза печени и приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 2, 4].

Распространенность НАЖБП во всем мире составляет 30% среди населения в целом и с более частой встречаемостью среди мужчин по сравнению с женщинами (40% против 26%) [5, 6]. Кроме того, распространенность варьируется в зависимости от географического региона. В метаанализе 92 исследований, включающих ультразвуковой скрининг, самая высокая распространенность НАЖБП наблюдалась в Южной Америке (44%), тогда как самая низкая распространенность была в Западной Европе (25%) [5].

Диагностика степени фиброза и стеатоза печени у пациентов с НАЖБП является ключевым моментом для определения тяжести данного заболевания. Для уточнения стадии фиброза печени чаще всего используются неинвазивные визуализирующие методы (УЗИ, эластометрия). Биопсия печени проводится только в тех случаях, если результаты визуализирующих методов неубедительны [7–9]. У пациентов с НАЖБП, которым не требуется биопсия печени для установления диагноза, прогрессирующий фиброз печени чаще всего оценивается с помощью ультразвуковой виброконтролируемой транзиентной эластографии (ТЭ) (VCTE), позволяющей определить жесткость и степень стеатоза печени.

ТЭ – это метод эластографии с наивысшим уровнем доказательности. В нескольких исследованиях было показано, что измерение жесткости печени с помощью ТЭ позволяет прогнозировать развитие декомпенсации печени, ГЦК и смертности, связанное с заболеваниями печени [10–12]. ТЭ выявляет пациентов с прогрессирующим фиброзом с показателем AUROC 0,83 (95% ДИ 0,79–0,87) и пациентов с циррозом печени с показателем AUROC 0,93 (95% ДИ 0,90–0,97) [13]. Пороговое значение жесткости в 6,5 кПа исключает прогрессирующий фиброз с отрицательным прогностическим значением 0,91. Пороговое значение 12,1 кПа исключает цирроз печени с отрицательным прогностическим значением 0,99 [13]. При использовании функции CAP (контролируемый параметр затухания) AUROC при диагностике стеатоза печени составляет 0,76 (95% ДИ 0,64–0,87) [13].

В связи с тем что проведение ТЭ возможно далеко не во всех лечебных учреждениях, а также в связи с высокой стоимостью оборудования, существуют альтернативные методы определения фиброза и стеатоза. Среди неинвазивных методов оценки фиброза печени наиболее широко изучены индексы FIB-4, NFS и APRI. Известно, что неинвазивные методы диагностики играют важную роль в прогнозировании отдаленных исходов у пациентов с НАЖБП, включая осложнения, связанные с печенью, развитием ГЦК и смертностью [14, 15]. По данным метаанализа 2021 г., который включал в себя 13 исследований (9 001 пациент), было продемонстрировано, что вышеуказанные индексы способны прогнозировать заболеваемость и смертность, ассоциированные с фиброзом печени, аналогично результатам биопсии [16, 17]. При прогнозировании смертности для индекса FIB-4 площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,67–0,82, для NFS: AUC – 0,70–0,83, для индекса APRI: AUC – 0,52–0,73 во всех исследованиях. Другой метаанализ (4 исследования с участием 6 324 пациентов) показал,

что предиктивные индексы фиброза печени могут прогнозировать смертность от всех причин [17].

В настоящее время активно изучаются вопросы саркопении для оценки выраженности фиброза печени. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у пациентов с НАЖБП [18, 19]. Фиброз печени, свидетельствующий о более длительном и тяжелом течении заболевания, является основной прогностической детерминантой отдаленных исходов заболевания. Саркопения также является предиктором для долгосрочных исходов, включая ССЗ. Следовательно, связь фиброза при НАЖБП с саркопенией представляет особый интерес.

В нашей стране мало изучен вопрос корреляции показателей предиктивных индексов фиброза и стеатоза печени с показателями ТЭ, в связи с чем изучение данного вопроса является актуальным и имеет свою практическую значимость.

Цель исследования – оценка диагностической точности предиктивных индексов оценки стеатоза (FLI, ST) и фиброза печени (FIB-4, APRI, NFS) по сравнению с транзиентной эластографией (ТЭ) при идентификации фиброза и стеатоза печени у пациентов с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью было проведено исследование, в котором приняли участие 142 пациента с диагнозом «НАЖБП», в соответствии с современной номенклатурой, учитывающей наличие кардиометаболических рисков со стеатозом печени.

Для получения достоверной информации чрезвычайно важна методика проведения эластометрии. Всем пациентам выполнялось исследование на аппарате FibroScan 530 Compact (Echosens, Париж, Франция), оснащенным M-датчиком и XL-датчиком для пациентов с ИМТ > 30 кг/м^2. Все исследования проводились в соответствии с руководством производителя, включали в себя 10 достоверных измерений с вероятностью успеха 70%, межквартильный размах измерений (IQR) ниже 30% медианного значения. Также у каждого пациента оценивался контролируемый параметр затухания (CAP).

При проведении эластометрии пациент лежит на спине, его правая рука находится в максимальном положении разгибания. Поскольку движение брюшной стенки существенно влияет на получаемые результаты, пациента просят задержать дыхание во время измерения. Врач устанавливает датчик справа в межреберном пространстве на уровне 7–8-го межреберья между передней и средней подмышечной линией (локация паренхимы при этом возможна на уровне 5–8-го сегмента). При этом важно выбрать участок печени толщиной не менее 6 см, свободный от крупных сосудистых структур. При проведении исследования важным считается исследование, проведенное через межреберное пространство, а не через подреберный доступ.

Исследование проводилось строго натощак. Последний прием пищи должен быть минимум за 4 ч до исследования. В течение 120–180 мин после приема пищи показания измерений могут быть завышены (независимо от фиброза). В идеале обследование необходимо проводить после ночного голодания, воздерживаясь от еды/напитков (особенно кофеина) и курения. Кроме того, поскольку физические упражнения увеличивают жесткость печени, пациенты должны быть обследованы как минимум через 10–20 мин после отдыха.

Также у всех пациентов проводился сбор антропометрических, клинических и лабораторных данных: пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, статус курения, потребления алкоголя, артериальная гипертензия, диабет, дислипидемия, сывороточные ферменты, такие как АСТ, АЛТ, ГГТП, билирубин, альбумин, глюкоза, общий белок, триглицериды, количество тромбоцитов. Все показатели взяты из историй болезни пациентов.

У всех обследуемых был произведен расчет индексов фиброза и стеатоза печение по указанным ниже формулам; данные приведены в *таблице*.

Сравнение диагностической точности предиктивных индексов фиброза и стеатоза печени (FIB-4, APRI, NFS, ST и FLI) проводилось с ТЭ как референтным методом. Выполнялось построение ROC- (receiver operating characteristic) кривой для каждого теста, а также определялась площадь под ROC-кривой (area under the curve – AUC). Диагностическое качество модели по AUC оценивали следующим образом: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

У всех участников исследования проводилось измерение силы хвата рук (СХР). Для измерения СХР использовался кистевой динамометр. При проведении измерения пациент находился в положении сидя с согнутым локтевым суставом на 90 градусов. Участников исследования

● ***Таблица.*** Расчетные формулы для индексов фиброза и стеатоза печени

● ***Table.*** Formulas for calculating liver fibrosis and steatosis indices

Индекс	Показатели	Расчетная формула
APRI	АСТ Количество тромбоцитов	АСТ/(верхний предел нормы АСТ) * 100 / тромбоциты (10^9/л)
NFS	Возраст Гипергликемия ИМТ Количество тромбоцитов Альбумин АСТ/АЛТ	−1,675 + 0,037 * возраст (лет) + 0,094 * ИМТ (кг/м^2) + 1,13 * гипергликемия или СД (да = 1, нет = 0) + 0,99 * АСТ / АЛТ – 0,013* тромбоциты (×10^9/л) – 0,66 * альбумин (г/дл)
FIB-4	Возраст АСТ АЛТ Количество тромбоцитов	Возраст * АСТ (Ед/л) / тромбоциты (×10^9/л) * √АЛТ (Ед/л)
FLI	ИМТ Окружность талии ТГ ГГТП	e0,953 x loge (триглицериды) + 0,139 x (ИМТ) + 0,718 x loge (ГГТП) + 0,053 x (окружность талии) – 15,745) / (1 + e0,953 x loge (триглицериды) + 0,139 x (ИМТ) + 0,718 x loge (ГГТП) + 0,053 x (окружность талии) – 15,745) x 100
ST	Возраст Гипергликемия Окружность талии Рост	- 3,5856 + 0,0141 * возраст + 0,4711 * СД2 + 4,4373 * Т/Р

АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ– аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза, Т/Р – соотношение талии (см) / рост (см).

просили сжать динамометр трехкратно с максимальным усилием с перерывами по 30 сек. Среднее значение трех измерений использовалось для анализа данных.

По данным многоцентрового исследования, известно, что более высокие показатели СХР были достоверно и независимо связаны со снижением вероятности НАЖБП (ОШ 0,41, 95% ДИ: 0,29–0,59) и с наличием продвинутых стадий фиброза печени (ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,46–0,94) [20]. В стратифицированном анализе наибольшая СХР была достоверно связана со снижением вероятности НАЖБП независимо от возраста, ИМТ и наличия сахарного диабета в анамнезе [20].

По завершении исследования проведена статистическая обработка полученных данных при помощи пакета программного обеспечения, разработанного для биомедицинских наук, MedCalc, версия программы 20.013 (Бельгия), в среде Microsoft Windows 10 (США).

Настоящий протокол исследования одобрен межвузовским комитетом по этике при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол 06–22 от 16.06.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено открытое когортное исследование, в ходе которого обследовано 142 пациента с НАЖБП в соответствии с современной номенклатурой, учитывающей наличие кардиометаболических рисков со стеатозом печени. В исследовании приняли участие 100 мужчин и 42 женщины. Средний возраст обследованных лиц составил 49,3 ± 11,6 года. Медиана ИМТ обследованных лиц – 32,4 (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 30,7–32,8). Для индекса FIB-4 оптимальное пороговое значение > 1,94 для дифференцировки выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4): показатель AUC = 0,643, чувствительность – 34,78%, специфичность – 90,62 (*рис. 1*).

Оптимальное пороговое значение для индекса APRI составило > 0,44 для дифференцировки выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4): показатель AUC = 0,615, чувствительность – 54,35%, специфичность – 67,71 (*рис. 2*).

Для индекса NFS оптимальное пороговое значение > 26,38 для дифференцировки выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4): показатель AUC = 0,681, чувствительность – 58,7%, специфичность – 79,1 (*рис. 3*).

Оптимальное пороговое значение для индекса FLI определено > 71,6 для дифференцировки выраженного стеатоза печени (S2-S3): показатель AUC = 0,686, чувствительность – 88,35%, специфичность – 46,15 (*рис. 4*).

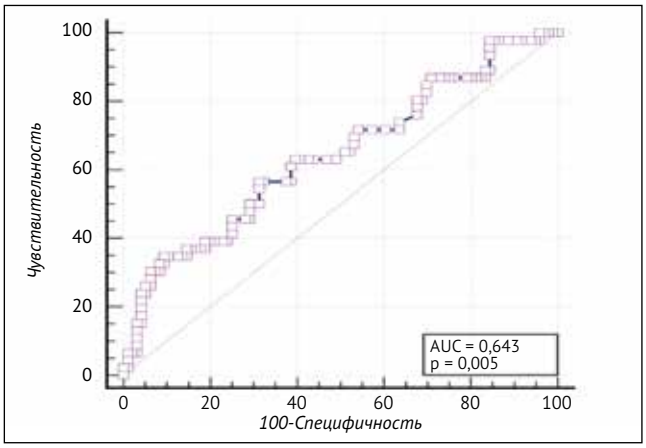
Для индекса ST оптимальное пороговое значение составило > 0,054 для дифференцировки выраженного стеатоза печени (S2-S3): показатель AUC = 0,713, чувствительность – 45,63%, специфичность – 87,18 (*рис. 5*).

Сила хвата рук: оптимальное пороговое значение ⩽ 36 для дифференцировки выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4): показатель AUC = 0,718, чувствительность – 84,78%, специфичность – 54,17. Также выявлена значимая обратная корреляционная связь между СХР по данным кистевого динамометра и количественным показателем плотности паренхимы печени по данным ТЭ (кПа) (r = -0,2879, p = 0,0005) (*рис. 6*).

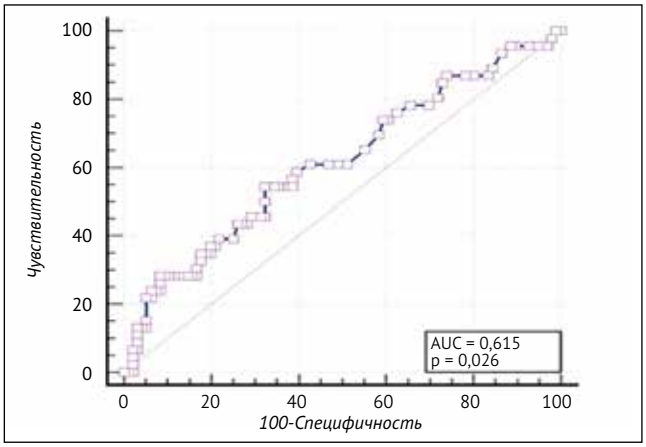
ОБСУЖДЕНИЕ

НАЖБП является серьезной проблемой для здравоохранения, это обусловлено потенциальной возможностью прогрессирования в цирроз печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, что приводит к увеличению затрат на наблюдение и лечение данных пациентов. По данным метаанализа R.S. Taylor et al. 2020 г., который включал в себя 4 428 пациентов с НАЖБП, из которых 2 875 имели

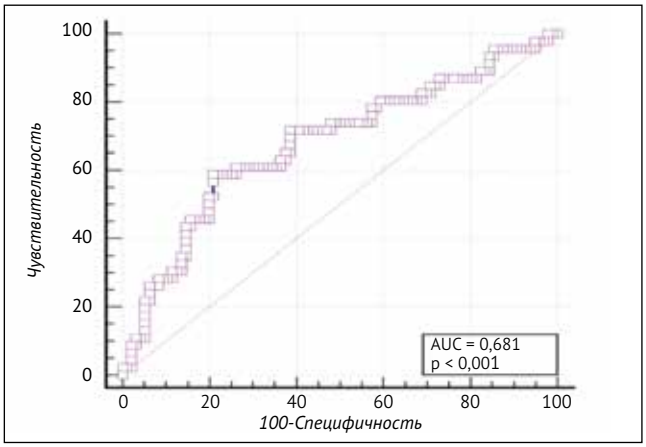
● ***Рисунок 1.*** ROC-кривая для индекса FIB-4
● ***Figure 1.*** Receiver operating characteristic (ROC) curve of FIB-4



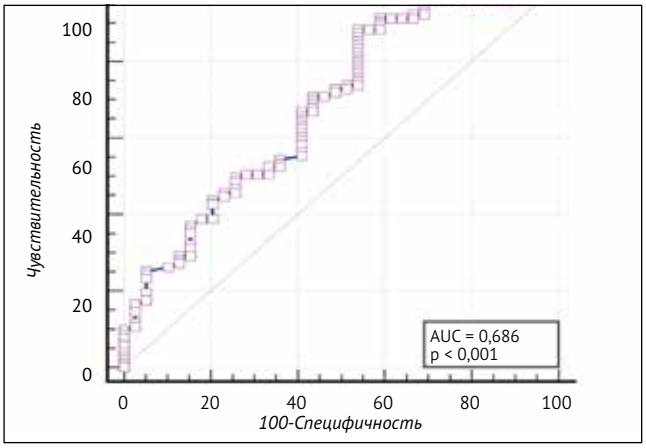
● ***Рисунок 2.*** ROC-кривая для индекса APRI
● ***Figure 2.*** ROC curve of APRI



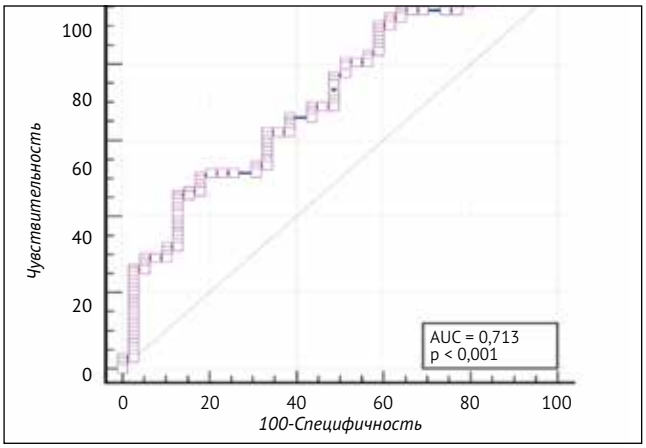
● ***Рисунок 3.*** ROC-кривая для индекса NFS
● ***Figure 3.*** ROC curve of NFS



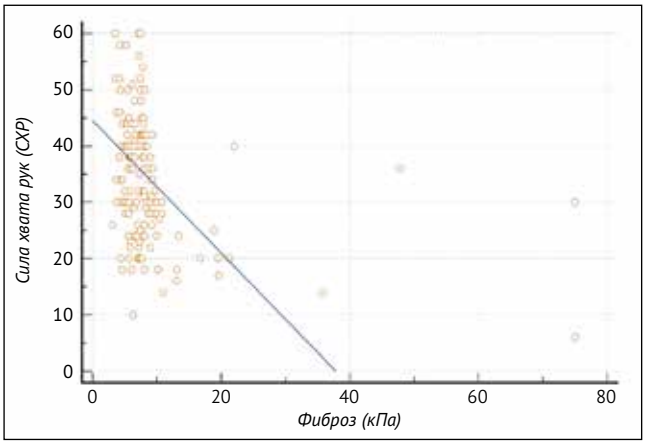
● ***Рисунок 4.*** ROC-кривая для индекса FLI
● ***Figure 4.*** ROC curve of FLI



● ***Рисунок 5.*** ROC-кривая для индекса ST
● ***Figure 5.*** ROC curve of ST



● ***Рисунок 6.*** Корреляционная связь между силой хвата рук и количественным показателем плотности паренхимы печени
● ***Figure 6.*** Correlation between hand grip strength and quantitative indicator of liver parenchyma density



НАСГ, известно, что, по сравнению с пациентами без фиброза печени (F0), нескорректированный риск повышался с увеличением стадии фиброза печени: смертность от всех причин – 3,42 (95% ДИ: 2,63–4,46); смертность от осложнений НАЖБП – 11,13 (95% ДИ: 4,15–29,84); трансплантация печени – 5,42 (95% ДИ: 1,05–27,89); осложненное течение НАЖБП – 12,78 (95% ДИ: 6,85–23,85) [21]. В метаанализ C.H. Ng et al. 2023 г. было включено 17 301 пациент с НАЖБП [22]. По данным исследования, смертность от всех причин в возрасте 1, 5 и 10 лет при стадии F0-2 составила 0,1%, 3,3% и 7,7% по сравнению с 0,3%, 20,6% и 41,5% при стадии фиброза F4 соответственно [22]. По сравнению с пациентами без фиброза печени (F0) у пациентов со второй стадией фиброза (F2) повышалась смертность от всех причин: ОР – 1,46 (95% ДИ: 1,08–1,98), F3: ОР – 1,96 (95% ДИ: 1,41–2,72) и F4: ОР – 3,66 (95% ДИ: 2,65–5,05) [22]. Риск смертности, связанный с поражением печени, экспоненциально возрастал по мере увеличения стадии фиброза: F2: ОР – 4,07 (95% ДИ: 1,44–11,5), F3: ОР – 7,59 (95% ДИ: 2,80–20,5) и F4: ОР – 15,1 (95% ДИ: 5,27–43,4) [21]. При стадии фиброза F3-4 наблюдалась более высокая смертность от всех причин (ОР 3,32), в т. ч. и от осложнений НАЖБП (ОР 10,40), по сравнению с фиброзом стадии F0-2 [22]. В свою очередь, при F4 наблюдалась более высокая смертность от всех причин (ОР 2,67; 95% ДИ: 1,47–4,83), также и от осложнений НАЖБП (ОР 2,57; 95% ДИ 1,22–5,42) по сравнению со стадией фиброза F3 [22].

Фиброз является ключевым фактором, определяющим клинические исходы при НАЖБП, своевременная диагностика данного состояния влияет на дальнейший прогноз пациента [23]. Целью нашего одномоментного когортного исследования являлась оценка диагностической точности предиктивных индексов оценки стеатоза (ST, FLI) и фиброза печени (FIB-4, APRI, NFS) по сравнению с ТЭ при идентификации фиброза и стеатоза печени у пациентов с НАЖБП для дальнейшего совершенствования диагностики и контроля эффективности медикаментозного и немедикаментозного лечения НАЖБП. По данным проведенного исследования популяции пациентов с НАЖБП, наиболее высокую диагностическую точность при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4) показали такие предиктивные индексы, как FIB-4 (AUC = 0,643) и NFS (AUC = 0,681). Предиктивный индекс FLI (AUC=0,686) и ST (AUC=0,713) продемонстрировали значимую диагностическую точность при идентификации выраженного стеатоза печени (S2-S3).

Кистевая динамометрия может использоваться как дополнительный неинвазивный метод, позволяющий отдифференцировать пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-F4) (AUC = 0,718). Данные нашего исследования согласуются с результатами и других авторов. Так, в исследовании V.W. Wong et al., у индекса фиброза NFS AUROC (площадь под ROC-кривой) составила 0,82 для диагностики фиброза на стадии F3 [24]. Важно отметить, что индекс NFS также позволяет прогнозировать печеночную декомпенсацию и смертность у пациентов с НАЖБП [25, 26]. Для индекса APRI AUROC для диагностики прогрессирующего фиброза и цирроза печени у пациентов с НАЖБП составляет 0,66–0,74, для определения фиброза на стадии F3 AUROC = 0,74 соответственно [27]. Для индекса FIB-4 AUROC = 0,83 для диагностики фиброза F3, что сопоставимо с показателями для индекса NFS [28]. По данным систематического обзора J. Lee et al. 2021 г., для FIB-4 точность прогноза прогрессирования фиброза, включая прогрессирование до поздней стадии,

варьировала от AUC = 0,65 (0,54–0,76) до 0,81 (0,73–0,89). Значение AUC для NFS варьировало от 0,65 (0,56–0,73) до 0,83 (0,74–0,92), а для индекса APRI – от 0,65 (0,53–0,73) до 0,72 (0,65–0,80) [28]. В исследовании P. Garteiser et al. 2021 г., в которое было включено 327 800 человек, для индекса стеатоза FLI AUROC составила 0,65 для дифференцировки выраженного стеатоза печени на стадии S2-S3, что коррелирует с результатами нашего исследования [29]. Говоря о СХР, полученные нами результаты также согласуются с работами зарубежных авторов. Так, в работе B.K. Koo et al. среди выборки из 309 пациентов распространенность саркопении у пациентов без НАЖБП, с НАЖБП и с НАСГ составила 8,7%, 17,9% и 35,0% соответственно ($p < 0,001$) [30]. Процент скелетной мышечной массы обратно коррелировал с тяжестью фиброза печени ($p < 0,001$), а распространенность выраженного фиброза (≈F2) была выше у пациентов с саркопенией, чем у пациентов без нее (45,7% vs. 24,7%; $p < 0,001$) [29]. Было показано, что саркопения была связана с НАЖБП (ОШ 3,82; 95% ДИ: 1,58–9,25), которая стала незначительной после снижения ИМТ, лечения сахарного диабета и артериальной гипертензии [30]. Среди пациентов с НАЖБП у пациентов с саркопенией вероятность развития НАСГ была выше, чем у пациентов без саркопении (ОШ 2,28; 95% ДИ: 1,21–4,30) [29]. Саркопения также ассоциировалась с выраженным фиброзом, не зависящим от ИМТ и инсулинорезистентности (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,01–4,16) [30].

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании было продемонстрировано, что предиктивные индексы фиброза FIB-4 и NFS показали наиболее высокую диагностическую точность при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3-F4). Индексы стеатоза FLI и ST показали значимую диагностическую точность при идентификации выраженного стеатоза печени (S2-S3). Кистевая динамометрия может использоваться как дополнительный метод обследования, позволяющий отдифференцировать пациентов с выраженным фиброзом печени на стадии F3-F4. Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать использование данных индексов с целью стратификации рисков пациента и определения дальнейшей тактики лечения.

Поступила / Received 25.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2025
Принята в печать / Accepted 05.05.2025

Список литературы / References

1. 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. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520.
2. Райхельсон КЛ, Маевская МВ, Жаркова МС, Гречишникова 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. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961.
3. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Умярова РМ (ред.). *Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени*. М.: Прима Принт; 2021. 72 с.
4. Маев ИВ, Андреев ДН. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):36–39. Режим доступа: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/gastro2012_pril/gastro2012_2_pril/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-mekhanizmy-razvitiya-klinicheskie-formy-i-medikamentoznaya-ko.
Maev IV, Andreev DN. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and drug correction. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;(2):36–39. (In Russ.) Available at: https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2012/gastro2012_pril/gastro2012_2_pril/nealkogolnaya-zhirovaya-bolezn-pecheni-mekhanizmy-razvitiya-klinicheskie-formy-i-medikamentoznaya-ko.
5. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004.
6. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155.
7. Маев ИВ, Кузнецова ЕИ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–27. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94315/78567.
Maev IV, Kuznetsova EI, Andreev DN, Dicheva DT. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–27. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94315/78567.
8. Sanyal AJ, Castera L, Wong VW. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2026–2039. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.042.
9. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165(4):1080–1088. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.06.013.
10. Munteanu M, Pais R, Peta V, Deckmyn O, Moussalli J, Ngo Y et al. Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1117–1127. https://doi.org/10.1111/apt.14990.
11. Shili-Masmoudi S, Wong GL, Hiriart JB, Liu K, Chermak F, Shu SS et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020;40(3):581–589. https://doi.org/10.1111/liv.14301.
12. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(4):806–815. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.045.
13. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):156–163. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.043.
14. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–689. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025.
15. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264–1281. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036.
16. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P et al. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0128774. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128774.
17. Cianci N, Subhani M, Hill T, Khanna A, Zheng D, Sheth A et al. Prognostic non-invasive biomarkers for all-cause mortality in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol*. 2022;14(5):1025–1037. https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i5.1025.
18. 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.
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.

19. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 68 с.
20. Zhao X, Shi X, Gu H, Zhou W, Zhang Q. Association between handgrip strength, nonalcoholic fatty liver disease, advanced hepatic fibrosis and its modifiers: Evidence from the NHANES database of the USA. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(10):1734–1742. https://doi.org/10.1111/jgh.16150.
21. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611–1625. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043.
22. Ng CH, Lim WH, Hui Lim GE, Hao Tan DJ, Syn N, Muthiah MD et al. Mortality Outcomes by Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(4):931–939. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.04.014.
23. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–1565. https://doi.org/10.1002/hep.29085.
24. Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1682–1688. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01933.x.
25. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782–789. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.057.
26. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Accuracy of Noninvasive Scoring Systems in Assessing Risk of Death and Liver-Related Endpoints in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1148–1156. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.030.
27. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–1325. https://doi.org/10.1002/hep.21178.
28. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(2):261–270. https://doi.org/10.1111/liv.14669.
29. Garteiser P, Castera L, Coupaye M, Doblas S, Calabrese D, Dioguardi Burgio M et al. Prospective comparison of transient elastography, MRI and serum scores for grading steatosis and detecting non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery candidates. *JHEP Rep*. 2021;3(6):100381. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100381.
30. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017;66(1):123–131. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.019.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.Н. Андреев, И.В. Маев**
Концепция и дизайн исследования – **Р.М. Брехунец, Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.Т. Дичева**
Написание текста – **Р.М. Брехунец, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева**
Сбор и обработка материала – **Р.М. Брехунец, Д.Н. Андреев**
Обзор литературы – **Р.М. Брехунец, Д.Н. Андреев, А.К. Кулиева**
Анализ материала – **Д.Н. Андреев, А.К. Кулиева**
Статистическая обработка – **Д.Н. Андреев**
Редактирование – **Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.Т. Дичева, А.К. Кулиева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.Т. Дичева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev**
Study concept and design – **Renata M. Brekhunets, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Diana T. Dicheva**
Text development – **Renata M. Brekhunets, Dmitry N. Andreev, Diana T. Dicheva**
Collection and processing of material – **Renata M. Brekhunets, Dmitry N. Andreev**
Literature review – **Renata M. Brekhunets, Dmitry N. Andreev, Alla K. Kulieva**
Material analysis – **Dmitry N. Andreev, Alla K. Kulieva**
Statistical processing – **Dmitry N. Andreev**
Editing – **Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Diana T. Dicheva, Alla K. Kulieva**
Approval of the final version of the article – **Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Diana T. Dicheva**

Информация об авторах:

Брехунец Рената Маратовна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; renata.94@mail.ru
Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; dna-mit@mail.ru
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); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; igormaev@rambler.ru
Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; di.di4eva@yandex.ru
Кулиева Алла Киримовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; kak51@yandex.ru

Information about the authors:

Renata M. Brekhunets, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; renata.94@mail.ru
Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dna-mit8@mail.ru
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); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; igormaev@rambler.ru
Diana T. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; di.di4eva@yandex.ru
Alla K. Kulieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; kak51@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-216

Оригинальная статья / Original article

Ассоциация клинических проявлений инвазии *Opisthorchis felineus* с повышенным уровнем индекса FIB-4

Н.Е. Веселова[1], В.В. Цуканов[1]✉, gastro@impn.ru, **А.А. Савченко[1], А.В. Васютин[1], Ю.Л. Тонких[1], Я.Е. Фурсова[2]**

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

[2] Красноярская межрайонная больница №5; 660004, Россия, Красноярск, ул. 26 Бакинских Комиссаров, д. 4

Резюме

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 и цирроза печени.

Цель. Изучить частоту клинических проявлений инвазии *O. felineus* у больных описторхозом с величиной индекса FIB-4 более 1,45.

Материалы и методы. Всего было обследовано 360 больных с инвазией *O. felineus* (158 мужчин и 202 женщины, средний возраст 40,6 лет) в возрасте от 18 до 70 лет. Клиническое обследование пациентов осуществлялось с применением стандартных анкет, которые позволяли оценивать частоту и интенсивность симптомов. Диагностика инвазии *O. felineus* осуществлялась при помощи микроскопии дуоденальной желчи и копроовоскопии. Всем больным проводились эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости, развернутый и биохимический анализы крови. Вычислялся индекс FIB-4, величина которого более 1,45 показывала высокую вероятность наличия фиброза печени.

Результаты. У больных описторхозом с индексом FIB-4 более 1,45 чаще регистрировались еженедельные боли в правом подреберье, ожирение, эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатомегалия, стеатоз печени, признаки холецистита по УЗИ, билиарный сладж, полипы в желчном пузыре, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови в сравнении с лицами со значением FIB-4 меньше 1,45. Гепатомегалия была ассоциирована с еженедельными болями в правом подреберье, ожирением, стеатозом печени, признаками холецистита, наличием билиарного сладжа, холецистэктомией, нейтропенией, повышенным уровнем АЛТ и АСТ, значением показателя FIB-4 выше 1,45.

Выводы. Индекс FIB-4 является полезным диагностическим инструментом, т. к. легко вычисляется из показателей рутинных анализов крови. Пациенты с повышенным значением FIB-4 и гепатомегалией имеют более выраженную интенсивность клинической симптоматики заболевания и нуждаются в активных диагностических и лечебных мероприятиях для профилактики осложнений.

Ключевые слова: описторхоз, фиброз печени, гепатомегалия, холецистит, АЛТ, АСТ

Для цитирования: Веселова НЕ, Цуканов ВВ, Савченко АА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Фурсова ЯЕ. Ассоциация клинических проявлений инвазии *Opisthorchis felineus* с повышенным уровнем индекса FIB-4. *Медицинский совет*. 2025;19(8):120–125. https://doi.org/10.21518/ms2025-216.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* invasion with elevated FIB-4 index levels

Natalia E. Veselova[1], Vladislav V. Tsukanov[1]✉, gastro@impn.ru, **Andrey A. Savchenko[1], Alexander V. Vasyutin[1], Julia L. Tonkikh[1], Yanina E. Fursova[2]**

[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] Krasnoyarsk Interdistrict Hospital No. 5; 4, 26 Bakinskikh Komissarov St., Krasnoyarsk, 660004, Russia

Abstract

Introduction. Clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* (*O. felineus*) invasion are characterized by pronounced polymorphism and can include lesions of various organs and systems, including the development of hepatitis and cirrhosis of the liver.

Aim. To study the frequency of clinical manifestations of *O. felineus* invasion in patients with opisthorchiasis with a FIB-4 index value of more than 1.45.

Materials and methods. A total of 360 patients with *O. felineus* invasion (158 men and 202 women, average age 40.6 years) aged 18 to 70 years were examined. Clinical examination of patients was carried out using standard questionnaires that allowed assessing the frequency and intensity of symptoms. *O. felineus* invasion was diagnosed using duodenal bile microscopy and coproovoscopy. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy, abdominal ultrasound, complete blood count and biochemical blood assay. The FIB-4 index was calculated, the value of which was more than 1.45 indicated a high probability of liver fibrosis.

Results. In patients with opisthorchiasis with FIB-4 index more than 1.45, weekly pain in the right hypochondrium, obesity, erosions of the stomach and duodenum, hepatomegaly, liver steatosis, signs of cholecystitis by ultrasound, biliary sludge, polyps in the gallbladder, increased alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the blood were more

© Веселова НЕ, Цуканов ВВ, Савченко АА, Васютин АВ, Тонких ЮЛ, Фурсова ЯЕ, 2025

often registered compared to individuals with FIB-4 index less than 1.45. Hepatomegaly was associated with weekly pain in the right hypochondrium, obesity, liver steatosis, signs of cholecystitis, the presence of biliary sludge, cholecystectomy, neutropenia, elevated ALT and AST levels, FIB-4 index above 1.45.

Conclusions. The FIB-4 index is a useful diagnostic tool, since it is easily calculated from the indicators of routine blood tests. Patients with elevated FIB-4 values and hepatomegaly have more pronounced intensity of clinical symptoms of the disease and require active diagnostic and therapeutic measures to prevent complications.

Keywords: opisthorchiasis, liver fibrosis, hepatomegaly, cholecystitis, ALT, AST

For citation: Veselova NE, Tsukanov VV, Savchenko AA, Vasyutin AV, Tonkikh JuL, Fursova YaE. Association of clinical manifestations of *Opisthorchis felineus* invasion with elevated FIB-4 index levels. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):120–125. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-216.

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

ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз является глобальной проблемой здравоохранения [1, 2]. 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 [3]. Отечественные гастроэнтерологи отмечают вероятность осложнения длительного течения описторхоза развитием цирроза печени [4, 5]. Этот подход поддерживается Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в фундаментальном обзоре, посвященном паразитам печени и опубликованном в Journal of Hepatology в 2021 г. [6]. Возможность активации фиброза и развития цирроза печени при описторхозе также продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [7, 8]. В наших исследованиях была обнаружена ассоциация фиброза печени, диагностированного методом эластометрии, у больных с клиническими проявлениями инвазии *O. felineus* [9, 10]. В качестве методов диагностики фиброза печени в последнее время все чаще упоминается индекс FIB-4 [11]. В рекомендациях EASL 2018 г. по лечению вирусного гепатита «С» [12], в европейском гайдлайне 2024 г. [13] и в американском практическом руководстве 2023 г. [14] по ведению больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) акцентируется внимание на целесообразности применения индекса FIB-4 для неинвазивной диагностики фиброза печени. В России этот подход до сих пор используется недостаточно активно. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности нашего исследования. **Цель** – изучить частоту клинических проявлений инвазии *O. felineus* у больных описторхозом с величиной индекса FIB-4 более 1,45 и наличием гепатомегалии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе терапевтического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Всего было обследовано 360 больных с инвазией *O. felineus* (158 мужчин и 202 женщины, средний возраст 40,6 лет) в возрасте от 18 до 70 лет.

Критериями включения были возраст от 18 до 70 лет, диагноз «хронический описторхоз», подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования были: 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет; 2) пациенты с ВИЧ-инфекцией; 3) пациенты с онкологическими заболеваниями; 4) пациенты с другими хроническими заболеваниями печени различной этиологии: вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени (АБП), НАЖБП, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.; 5) пациенты с туберкулезом; 6) пациентки с беременностью; 7) пациенты с выраженными хроническими заболеваниями различных органов и систем; 8) принадлежащие к неевропеоидному этносу; 9) пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Клиническое обследование пациентов осуществлялось с применением стандартных анкет. Определялась частота и интенсивность симптомов, анамнез заболевания, проводилось физикальное обследование.

Диагностика инвазии *O. felineus* 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 классических 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 – методу толстого мазка под целлофаном. Толстый мазок представляет собой слой неразбавленных фекалий на предметном стекле, спрессованный под листком тонкого гигроскопичного целлофана, предварительно пропитанного глицерином.

Всем больным проводились эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, развернутый и биохимический анализы крови. Биохимическое исследование крови включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина стандартными биохимическими методиками. Развернутый анализ крови включал в себя определение абсолютного количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина, эритроцитарных показателей и лейкоцитарной формулы. Индекс FIB-4 вычисляли по формуле:

$$FIB\text{-}4 = (B \times AST) / (PLT \times \sqrt{ALT}),$$ где

B – возраст в годах,

PLT – количество тромбоцитов на 10^9/л,

AST – уровень АЛТ в Ед/л,

ALT – уровень АСТ в Ед/л.

Показатель FIB-4 более 1,45 показывал высокую вероятность наличия фиброза печени.

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. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007 г.). Достоверность различий качественных признаков вычислялась с помощью отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считается уровень значимости при $p \leqslant 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных нами пациентов с инвазией *O. felineus* частота значения индекса FIB-4 более 1,45 составила 9,7%, частота гепатомегалии на УЗИ – 14,2%. Мы проанализировали частоту жалоб и изменений на УЗИ и ЭГДС в зависимости от значения индекса FIB-4 у больных описторхозом. У пациентов с индексом FIB-4 более 1,45 в 1,7 раза чаще регистрировались еженедельные боли в правом подреберье, в 2,1 раза чаще встречалось ожирение, эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки выявлялись в 4,6 раза чаще, гепатомегалия – в 2,3 раза, стеатоз – в 3 раза, признаки холецистита – в 5,5 раза, билиарный сладж – в 2 раза и полипы в желчном пузыре – в 3,1 раза чаще в сравнении с лицами со значением FIB-4 меньше 1,45 (*табл. 1*). Следует отметить ассоциацию FIB-4 с повышенными уровнями АЛТ и АСТ в крови (*табл. 2*).

С учетом превалирования гепатомегалии у больных описторхозом с повышенным уровнем FIB-4 мы сравнили жалобы и данные инструментальных методов обследования больных описторхозом в зависимости от наличия у них гепатомегалии. У пациентов с гепатомегалией частота еженедельных болей в правом подреберье была выше в 1,6 раза, частота ожирения – в 4 раза, частота стеатоза – в 4,6 раза, частота признаков холецистита по УЗИ – в 3,7 раза, билиарного сладжа – в 1,8 раза, холецистэктомий – в 19,7 раза выше в сравнении с лицами без гепатомегалии (*табл. 3*). Из изменений лабораторных показателей гепатомегалия была ассоциирована с нейтропенией, повышенным уровнем АЛТ и АСТ, значением показателя FIB-4 выше 1,45 (*табл. 4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что ряд авторов придерживаются мнения, что описторхоз манифестируется преимущественно патологией желчевыводящих путей [15, 16]. Только

Таблица 1. Частота жалоб и изменений на УЗИ и ЭГДС в зависимости от значения индекса FIB-4 у пациентов с инвазией *O. felineus*

Table 1. Frequency of complaints and changes in ultrasound and endoscopic examination depending on the FIB-4 index value in patients with *O. felineus* invasion

Данные	Значение FIB-4				
	FIB-4 менее 1,45 (n = 325)		FIB-4 более 1,45 (n = 35)		ОШ; ДИ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Еженедельные боли в правом подреберье	89	27,4	16	45,7	0,45; 0,22–0,90; =0,04
Еженедельные боли в эпигастрии	88	27,1	8	22,9	1,25; 0,55–2,86; =0,74
Кожный зуд	120	36,9	12	34,3	1,12; 0,54–2,34; =0,90
Кожные высыпания	137	42,2	16	45,7	0,87; 0,43–1,74; =0,82
Ожирение (ИМТ ≥ 30,0)	49	15,1	11	31,4	0,39; 0,18–0,84; =0,03
Избыточная масса тела (ИМТ 25,1–29,9)	85	26,2	12	34,3	0,68; 0,32–1,42; =0,41
Эрозии желудка и ДПК	20	6,2	10	28,6	0,16; 0,07–0,39; <0,001
Гепатомегалия по УЗИ	41	12,6	10	28,6	0,36; 0,16–0,81; =0,02
Стеатоз по УЗИ	28	8,6	9	25,7	0,27; 0,12–0,64; =0,004
Признаки холецистита по УЗИ	10	3,1	6	17,1	0,15; 0,05–0,45; <0,001
Билиарный сладж	46	14,2	10	28,6	0,41; 0,19–0,91; =0,047
Полипы в желчном пузыре	18	5,5	6	17,1	0,28; 0,10–0,77; =0,02
Холецистэктомия	3	0,9	1	2,9	0,32; 0,03–3,13; =0,85

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ; ИМТ – индекс массы тела; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Таблица 2. Частота изменений лабораторных показателей в зависимости от значения индекса FIB-4 у пациентов с инвазией *O. felineus*

Table 2. Frequency of laboratory parameter changes depending on the FIB-4 index value in patients with *O. felineus* invasion

Показатель	Значение FIB-4				
	FIB-4 менее 1,45 (n = 325)		FIB-4 более 1,45 (n = 35)		ОШ; ДИ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Лейкопения (менее 4 × 10^9/л)	20	6,2	5	14,3	0,39; 0,14–1,12; =0,15
Лейкоцитоз (более 9 × 10^9/л)	20	6,2	0	0,0	4,76; 0,28–80,48; =0,26
Нейтропения < 45%	56	17,2	10	28,6	0,52; 0,24–1,14; =0,16
Тромбоцитопения (менее 4 × 10^9/л)	18	5,5	13	37,1	0,10; 0,04–0,23; <0,001
Эозинофилия (более 5,0%)	53	16,3	7	20,0	0,78; 0,32–1,88; =0,75
Повышенный уровень АЛТ	31	9,5	8	22,9	0,36; 0,15–0,85; =0,03
Повышенный уровень АСТ	12	3,7	6	17,1	0,19; 0,06–0,53; =0,002
Повышенный общий билирубин	24	7,4	2	5,7	1,32; 0,30–5,82; =0,98

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

Таблица 4. Частота изменений лабораторных показателей в зависимости от значения индекса FIB-4 у пациентов с инвазией *O. felineus*

Table 4. Frequency of laboratory parameter changes depending on the FIB-4 index value in patients with *O. felineus* invasion

Показатель	Наличие гепатомегалии				
	Гепатомегалии нет (n = 309)		Гепатомегалия есть (n = 51)		ОШ; ДИ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Лейкопения (менее 4 × 10^9/л)	18	5,8	7	13,7	0,39; 0,15–0,98; =0,08
Лейкоцитоз (более 9 × 10^9/л)	18	5,8	2	3,9	1,52; 0,34–6,74; =0,83
Нейтропения < 45%	51	16,5	15	29,4	0,47; 0,24–0,93; =0,04
Тромбоцитопения (менее 4 × 10^9/л)	24	7,8	7	13,7	0,53; 0,22–1,30; =0,26
Эозинофилия (более 5,0%)	49	15,9	11	21,6	0,69; 0,33–1,43; =0,42
Повышенный уровень АЛТ	27	8,7	12	23,5	0,31; 0,15–0,66; =0,004
Повышенный уровень АСТ	12	3,9	6	11,8	0,30; 0,11–0,85; =0,04
Повышенный общий билирубин	19	6,1	7	13,7	0,41; 0,16–1,04; =0,1
FIB-4 более 1,45	25	8,1	10	19,6	0,36; 0,16–0,81; =0,02

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

Таблица 3. Частота жалоб и изменений на УЗИ и ЭГДС в зависимости от наличия гепатомегалии у пациентов с инвазией *O. felineus*

Table 3. Frequency of complaints and changes in ultrasound and endoscopic examination depending on the presence of hepatomegaly in patients with *O. felineus* invasion

Данные	Наличие гепатомегалии				
	Гепатомегалии нет (n = 309)		Гепатомегалия есть (n = 51)		ОШ; ДИ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Еженедельные боли в правом подреберье	83	26,9	22	43,1	0,48; 0,26–0,89; =0,03
Еженедельные боли в эпигастрии	78	25,3	18	35,3	0,62; 0,33–1,16; =0,18
Кожный зуд	113	36,6	19	37,3	0,97; 0,53–1,79; >0,9
Кожные высыпания	129	41,7	24	47,1	0,81; 0,44–1,46; =0,58
Ожирение (ИМТ ≥ 30,0)	36	11,7	24	47,1	0,15; 0,08–0,28; <0,001
Избыточная масса тела (ИМТ 25,1–29,9)	82	26,5	15	29,4	0,87; 0,45–1,67; =0,8
Эрозии желудка и ДПК	24	7,8	6	11,8	0,63; 0,24–1,63; =0,49
Стеатоз по УЗИ	21	6,8	16	31,4	0,16; 0,08–0,33; <0,001
Признаки холецистита по УЗИ	10	3,2	6	11,8	0,25; 0,09–0,72; =0,02
Билиарный сладж	43	13,9	13	25,5	0,47; 0,23–0,96; =0,06
Полипы в желчном пузыре	19	6,1	5	9,8	0,60; 0,21–1,69; =0,51
Холецистэктомия	1	0,3	3	5,9	0,05; 0,01–0,51; =0,005

Примечание. Достоверность различий вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ; ИМТ – индекс массы тела; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

сравнительно недавно в систематическом плане стала изучаться ассоциация клинических симптомов с наличием фиброза печени у больных описторхозом. Так, в одной из наших работ было обследовано 103 больных хроническим описторхозом. Всем пациентам была проведена эластометрия печени. У пациентов с инвазией *O. felineus* и фиброзом печени F3-F4 по METAVIR чаще определялись боли в правом подреберье, суставной синдром, цитолитический и холестатический синдромы, гепатомегалия по данным УЗИ и признаки хронического холецистита в сравнении с лицами с фиброзом печени F0-F1 по METAVIR [17]. Патофизиологический механизм развития фиброза печени у лиц с инвазией *O. felineus* может быть обусловлен изменением микробиома желчи и кишечника [18], нарушением эпителиальной проницаемости в кишечнике, развитием иммунных воспалительных реакций, активацией звездчатых клеток, стимулирующих пролиферацию фибробластов в печени [19, 20].

Показатель FIB-4 активно используется для обследования пациентов с подозрением на наличие фиброза печени. Кокрейновский метаанализ неинвазивных методов диагностики фиброза печени при вирусном гепатите «С» 2024 г. (62 исследования из 28 стран, 100 605 человек) выявил, что уровень индекса FIB-4 выше 1,45 имел суммарную чувствительность 81,1% (95% ДИ 75,6–85,6%) и специфичность 62,3% (95% ДИ 57,4–66,9%) для верификации диагноза выраженного фиброза печени [21]. Японские ученые показали, что индекс FIB-4 может быть предиктором смертности, связанной с патологией печени [22]. Авторы из Нидерландов, Франции и Великобритании продемонстрировали, что индекс FIB-4 дает возможность стратифицировать пациентов с патологией печени, сопоставимой с биопсией печени [23]. Несмотря на оптимистическую оценку диагностической ценности FIB-4, работы, посвященные прогностическому значению показателя FIB-4 при паразитарных поражениях печени, практически отсутствуют.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы зарегистрировали, что у пациентов с инвазией *O. felineus* индекс FIB-4 более 1,45 и гепатомегалия были ассоциированы с еженедельными болями в правом подреберье, ожирением, стеатозом печени, признаками холецистита, билиарным сладжем, повышенным содержанием АЛТ и АСТ в крови. С нашей точки зрения, полученные данные могут быть полезны практическим врачам. Индекс FIB-4 легко вычисляется из показателей рутинных анализов крови. Пациенты с повышенным значением FIB-4 и гепатомегалией имеют более выраженную интенсивность клинической симптоматики заболевания и нуждаются в активных диагностических и лечебных мероприятиях для профилактики осложнений.

Поступила / Received 20.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2025
Принята в печать / Accepted 21.04.2025

Список литературы / References

1. Apari P, Földvári G. How Do Trematodes Induce Cancer? A Possible Evolutionary Adaptation of an Oncogenic Agent Transmitted by Flukes. *Evol Appl*. 2025;18(1):e70070. https://doi.org/10.1111/eva.70070.
2. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Parasites of the liver: A global problem? *World J Gastroenterol*. 2024;30(30):3554–3559. https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i30.3554.
3. Karbysheva N, Nikonorova M, Matros O, Kiushkina I, Nemilostiva E, Choroshilova I et al. Clinical polymorphism in patients with *Opisthorchis felineus* infection in the Western Siberia. *IDCases*. 2021;24:e01064. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01064.
4. Цуканов ВВ, Тонких ЮЛ, Гилюк АВ, Васютин АВ, Коленчукова 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. *Doktor.Ru*. 2019;8(163):49–53. (In Russ.) https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53.
5. 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_lecheniyaopistorhoznoy_invazii/.
Plotnikova EYu, Baranova EN. Problems of treatment of opisthorchiasis. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(3):53–56. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Problemy_lecheniyaopistorhoznoy_invazii/.
6. 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.
7. Kovner AV, Pakharukova MY, Maksimova GA, Mordvinov VA. Characteristics of liver fibrosis associated with chronic Opisthorchis felineus infection in Syrian hamsters and humans. *Exp Mol Pathol*. 2019;110:104274. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104274.
8. Wonkchalee O, Boonmars T, Kaewkes S, Chamgramol Y, Pairojkul C, Wu Z et al. Opisthorchis viverrini infection causes liver and biliary cirrhosis in gerbils. *Parasitol Res*. 2011;109(3):545–551. https://doi.org/10.1007/s00436-011-2282-y.
9. Цуканов ВВ, Веселова НЕ, Васютин АВ, Савченко АА, Тонких ЮЛ, Борисов АГ. Фенотип MAIT-клеток в крови у больных с инвазией *Opisthorchis felineus* в зависимости от выраженности фиброза печени. *Медицинский совет*. 2024;(15):139–145. https://doi.org/10.21518/ms2024-338.
Tsukanov VV, Veselova NE, Vasyutin AV, Savchenko A, Tonkikh JL, Borisov AG. Blood MAIT cells phenotype in patients with *Opisthorchis felineus* invasion depending on the severity of liver fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(15):139–145. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-338.
10. 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;(15):62–69. https://doi.org/10.21518/ms2024-339.
Vasyutin AV, Tsukanov VV, Veselova NE, Gorchilova EG, Tonkikh JL, Savchenko AA, Borisov AG. Association of neutropenia and decreased neutrophil function with liver fibrosis in patients with Opisthorchis felineus invasion. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(15):62–69. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-339.
11. Petroff D, Berg T, Wiegand J. Transitioning FIB-4 score: From fibrosis screening tool to key biomarker for clinical endpoints. *J Hepatol*. 2024;81(5):e228-e229. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.05.018.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. http://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026.
13. 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 on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031.
14. 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.
15. 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.
16. Huang YL, Zhang KY, Sun YL, Qian MB, Wang Z. The risk of hepatobiliary complications in Clonorchis and Opisthorchis infection: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop*. 2024;260:107457. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107457.
17. Цуканов ВВ, Горчилова ЕГ, Тонких ЮЛ, Васютин АВ, Ржавичева ОС, Коленчукова ОА. Клинико-биохимическая характеристика больных с инвазией Opisthorchis felineus. *Медицинский совет*. 2021;(5):62–67. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-62-67.
Tsukanov VV, Gorchilova EG, Tonkikh JL, Vasyutin AV, Rzhavicheva OS, Kolenchukova OA. Indicators of antioxidant status and oxidative stress in opisthorchiasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(5):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-62-67.
18. Pakharukova MY, Lishai EA, Zaparina O, Baginskaya NV, Hong SJ, Sripa B, Mordvinov VA. Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis and Opisthorchis felineus 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.
19. 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.
20. 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/wjh.v15.i6.755.
21. Huttman M, Parigi TL, Zoncapè M, Liguori A, Kalafateli M, Noel-Storr AH et al. Liver fibrosis stage based on the four factors (FIB-4) score or Forns index in adults with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;8(8):CD011929. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011929.pub2.
22. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M et al. FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life*. 2021;11(2):143. https://doi.org/10.3390/life11020143.
23. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, Zafarmand MH. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021;41(2):261–270. https://doi.org/10.1111/liv.14669.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Цуканов**
Концепция и дизайн исследования – **В.В. Цуканов, А.А. Савченко**
Написание текста – **А.В. Васютин, Н.Е. Веселова, Ю.Л. Тонких**
Сбор и обработка материала – **Н.Е. Веселова, Я.Е. Фурсова**
Обзор литературы – **Ю.Л. Тонких, Н.Е. Веселова, А.В. Васютин, В.В. Цуканов**
Анализ материала – **В.В. Цуканов, А.А. Савченко, Н.Е. Веселова**
Статистическая обработка – **Н.Е. Веселова, А.В. Васютин**
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 – **Julia L. Tonkikh, Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin**
Collection and processing of material – **Natalia E. Veselova, Yanina E. Fursova**
Literature review – **Julia L. Tonkikh, Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin, Vladislav V. Tsukanov**
Material analysis – **Natalia E. Veselova, Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko**
Statistical processing – **Natalia E. Veselova, Alexander V. Vasyutin**
Editing – **Vladislav V. Tsukanov, Andrey A. Savchenko**
Approval of the final version of the article – **Vladislav V. Tsukanov**

Информация об авторах:

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
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
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
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
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 Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; https://orcid.org/0000-0001-7518-1895; tjulia@bk.ru
Фурсова Янина Евгеньевна, заведующая инфекционным отделением, Красноярская межрайонная больница №5; 660004, Россия, Красноярск, ул. 26 Бакинских Комиссаров, д. 4; paradigma999@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia E. Veselova, Junior Researcher of the Clinical Department 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
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
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 V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department 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_vasyutin@mail.ru
Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, 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
Yanina E. Fursova, Head of the Infectious Diseases Department, Krasnoyarsk Interdistrict Hospital No. 5; 4, 26 Bakinskikh Komissarov St., Krasnoyarsk, 660004, Russia; paradigma999@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-232

Оригинальная статья / Original article

Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени

А.И. Павлов[1], А.С. Балабанов[1], В.Э. Бакирова[1], А.Г. Каракозов[2]✉, Aram_k@mail.ru, **Д.Н. Андреев[2], А.И. Молодова[2], М.Н. Еремин[2]**

[1] Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1

[2] Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме

Введение. Токсическое поражение печени широко распространено среди пациентов, особенно среди имеющих сопутствующие заболевания и принимающих множество лекарственных средств. Неясность клинических проявлений и значительная вариативность изменений как в печени, так и во всем организме усложняют своевременную диагностику и начало лечения.

Цель. Оценить эффективность терапии токсического (лекарственного) поражения печени с применением гепатопротективного препарата, включающего инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту.

Материалы и методы. Обследовано 178 пациентов (152 мужчины, 26 женщин) с подтвержденным лекарственным поражением печени. Основная группа (n = 104) получала гепатопротективный препарат, включающий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту, внутривенно (400–800 мл, до 14 сут.) на фоне базисной терапии. Контрольная группа получала стандартную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Проводилось клинико-лабораторное обследование с оценкой биохимических маркеров функции печени.

Результаты. На 21-е сут. у пациентов основной группы отмечена достоверная положительная динамика: АЛТ снизилась с 531 ± 112 до 46 ± 25 Ед/л, АСТ – с 587 ± 126 до 41 ± 35 Ед/л, ЩФ – с 378 ± 76 до 86 ± 44 Ед/л, ГГТП – с 418 ± 92 до 58 ± 24 Ед/л, альбумин повысился с 29 ± 4 до 41 ± 3 г/л, протромбиновый индекс с 54 ± 12 до 94 ± 6 % ($p < 0,001$). В контрольной группе улучшения были менее выражены.

Заключение. Гепатопротективный препарат, включающий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту, продемонстрировал эффективность в виде редукции целого ряда негативных клинических проявлений токсического (лекарственного) поражения печени, таких как разрешения синдромов цитолиза и холестаза, восстановления белково-синтетической функции печени и улучшения ряда показателей ОАК.

Ключевые слова: токсический (лекарственный) гепатит, терапия токсического поражения печени, гепатопротекторы в комбинациях, инозин, меглюмин, метионин, никотинамид, янтарная кислота

Для цитирования: Павлов АИ, Балабанов АС, Бакирова ВЭ, Каракозов АГ, Андреев ДН, Молодова АИ, Еремин МН. Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени. *Медицинский совет.* 2025;19(8):126–133. https://doi.org/10.21518/ms2025-232.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy of a hepatoprotector for the treatment of toxic (drug-induced) liver injury

Alexandr I. Pavlov[1], Aleksey A. Balabanov[1], Veronika E. Bakirova[1], Aram G. Karakozov[2]✉, Aram_k@mail.ru, **Dmitry N. Andreev[2], Alevtina I. Molodova[2], Mikhail N. Eremin[2]**

[1] Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Settlement Novyy, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia

[2] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Toxic liver injury is widespread among patients, especially those with comorbidities and polypharmacy. The non-specific clinical manifestations and significant variability in liver and systemic changes complicate timely diagnosis and initiation of treatment.

Aim. To evaluate the effectiveness of therapy for toxic (drug-induced) liver injury using a hepatoprotective agent containing inosine, meglumine, methionine, nicotinamide and succinic acid.

Materials and methods. A total of 178 patients (152 men, 26 women) with confirmed drug-induced liver injury were examined. The main group (n = 104) received hepatoprotective agent containing inosine, meglumine, methionine, nicotinamide and suc-

© Павлов АИ, Балабанов АС, Бакирова ВЭ, Каракозов АГ, Андреев ДН, Молодова АИ, Еремин МН, 2025

cinic acid intravenously (400–800 ml, up to 14 days) in addition to standard therapy. The control group received conventional detoxification and symptomatic treatment. Clinical and laboratory evaluation was performed, including assessment of liver function biochemical markers.
Results. By day 21, the main group showed a statistically significant improvement: ALT decreased from 531 ± 112 to 46 ± 25 U/L, AST from 587 ± 126 to 41 ± 35 U/L, ALP from 378 ± 76 to 86 ± 44 U/L, GGT from 418 ± 92 to 58 ± 24 U/L; albumin increased from 29 ± 4 to 41 ± 3 g/L, and the prothrombin index from 54 ± 12 to 94 ± 6% ($p < 0.001$). Improvements in the control group were less pronounced.
Conclusion. Hepatoprotective agent containing inosine, meglumine, methionine, nicotinamide and succinic acid demonstrated efficacy by reducing several adverse clinical manifestations of toxic (drug-induced) liver injury, including resolution of cytolysis and cholestasis syndromes, restoration of protein-synthetic liver function, and improvement of hematological parameters.

Keywords: toxic (medicinal) hepatitis, therapy of toxic liver damage, combination hepatoprotectors, inosine, meglumine, methionine, nicotinamide, succinic acid

For citation: Pavlov AI, Balabanov AS, Bakirova VE, Karakozov AG, Andreev DN, Molodova AI, Eremin MN. Evaluation of the efficacy of a hepatoprotector for the treatment of toxic (drug-induced) liver injury. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):126–133. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-232.

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

ВВЕДЕНИЕ

Токсическое поражение печени (ТПП) остается одной из наиболее серьезных проблем современной медицины, вызванной как воздействием окружающей среды, так и неправильным использованием лекарственных препаратов [1–3]. Печень играет ключевую роль в метаболизме и очистке организма, поэтому ее повреждение может привести к тяжелым последствиям для здоровья. За счет этого возникают метаболические нарушения, что приводит как к воспалению печени, так и к некрозу гепатоцитов с развитием стеатоза печени, при прогрессировании которой развивается фиброз печени (ФП), повышаются риски серьезных осложнений и развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Возникает в среднем от 5 до 90 дней от начала приема лекарственных средств (ЛС) [1, 4]. Наиболее часто к токсическому (лекарственному) поражению печени приводит прием антибактериальных препаратов (АБ), противоэпилептических и химиотерапевтических ЛС – более 60%, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гипотензивных, антиаритмических и пр. [5–7]. Истинная распространенность токсического (лекарственного) поражения печени до сих пор остается неизвестной, однако можно констатировать, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко. Токсическое (лекарственное) поражение печени как побочный эффект приема ряда ЛС в среднем возникает не более чем в 10% случаев, а диагностируется и того реже. Частота составляет 1–19 случаев на 100 000 населения в год, по другим данным – 3–6% от всех случаев применения ЛС [6, 8, 9]. В Российской Федерации данная проблема регистрируется у 2,7% госпитализированных пациентов. Тяжесть заболевания варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу [3, 10]. В настоящее время вследствие высокой доступности ЛС и увеличения объема фармацевтического рынка прослеживается четкая тенденция к росту количества случаев токсического (лекарственного) поражения печени не только в России, но и во всем мире [2, 11].

Согласно CIOMS (Совет международных организаций медицинских наук), среди основных вариантов токсического (лекарственного) поражения печени выделяют 3 типа: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. Основные маркеры – аланинаминотрансфераза, билирубин и/или щелочная фосфатаза, протромбиновый индекс и альбумин [12–16].

Лечение токсического поражения печени остается сложной задачей, требующей комплексного подхода и применения эффективных методов [8, 9]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям [17], в зависимости от ведущего типа стеатоза печени, хорошо себя зарекомендовали ЛС с гепатопротективным эффектом: орнитин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), а также препарат, включающий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту (Ремаксол®), обладающий гепатопротекторными свойствами. Накопленный клинический опыт применения препарата подтверждает его эффективность в лечении поражений печени различного генеза [18].

Препарат, включающий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту, представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, обладающий комбинированным гепатопротекторным действием. Препарат способствует ускорению перехода анаэробных процессов в аэробные, улучшению энергетического обеспечения гепатоцитов, увеличению синтеза макроэргических соединений, повышению устойчивости мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов и восстановлению активности ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, при применении ремаксола снижается активность цитолиза и уровень билирубина и его фракций, улучшается экскреция прямого билирубина в желчь [18].

Подход к лечению токсического поражения печени требует комплексного решения, объединяющего не только фармакотерапию, но и правильное питание, отказ от вредных привычек и регулярное наблюдение

врача [17, 19, 20]. Важно развивать эффективные стратегии лечения, способные обеспечить максимальную защиту и восстановление функции печени у пациентов, столкнувшихся с токсическим поражением [2, 12]. Препарат, включающий инозин, меглюмин, метионин, никотинамид и янтарную кислоту, в этом процессе может стать ключом к успешному лечению и предупреждению возможных осложнений.

Целью данного исследования явился анализ существующих данных об эффективности препарата Ремаксол в лечении токсического (лекарственного) поражения печени, оценка его потенциальных преимуществ и недостатков, а также выявление перспектив дальнейших исследований в данной области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные обследования и терапии 178 пациентов (152 мужчины и 26 женщин, средний возраст 48,3 ± 6,4 года) с подтвержденным токсическим (лекарственным) поражением печени, получивших лечение с января 2023 г. по февраль 2024 г. на базах ФГБУ «НМИЦ ВМТ имени А.А. Вишневского» Минобороны РФ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента Здравоохранения Города Москвы» и Университетской клиники (хирургического госпиталя) ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ.

Все пациенты подписали информированное согласие. Дизайн исследования утвержден ЛЭК (протокол № 1/23 от 20.01.2023).

Критерии включения: лица в возрасте от 18 до 65 лет с клинической картиной и лабораторно-инструментальными показателями ТПП на фоне приема ЛС, преимущественно антибактериальных препаратов и НПВС, которые были назначены строго по показаниям в средних терапевтических дозах согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ.

Критерии невключения: вирусные и аутоиммунные гепатиты; злокачественная опухоль (метастазы) печени; доброкачественная гипербилирубинемия. Диагноз устанавливали на основании совокупности клинико-лабораторных данных в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра и проводились консультации врачей-специалистов (по показаниям).

В зависимости от схемы проведенной терапии были сформированы 2 группы: в опытной группе (n = 104) в схему терапии был включен Ремаксол: ежедневно 1 раз в сут. внутривенно, капельно, доза препарата в соответствии с рекомендациями производителя составила 400–800 мл в зависимости от тяжести состояния, массы тела и др., общая длительность введения до 14 сут. Пациенты контрольной группы получили стандартную дезинтоксикационно-инфузионную и симптоматическую терапию, длительность которой тоже составила 14 сут.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, включавшего общий клинический анализ крови (ОАК), определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина (общего, непрямой и прямой фракций), альбумина и протромбинового индекса в динамике – на 1-е, 7-е, 14-е и 21-е сут. наблюдения.

Кроме того, пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой состояния печени и селезенки. Ввиду ясности диагноза, тяжести состояния коморбидных пациентов, высоких рисков возможных осложнений (кровотечений) и низкого комплайнса пациентов, биопсия печени не проводилась.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку значимости различий двух средних величин при нормальном распределении осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента, при отклонении от нормального распределения использовали критерий Манна – Уитни. Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начало исследования состояние большинства (82% – 146 человек) пациентов оценивалось как средней степени тяжести. Тяжесть токсического (лекарственного) поражения печени проявлялась умеренно выраженными синдромами цитолиза и холестаза и признаками гепатодепрессии. В большинстве случаев у больных отмечались жалобы на слабость, быструю утомляемость, тяжесть и боли в правом подреберье, наблюдалась желтушность кожи и склер.

На фоне гепатопротективной терапии в опытной группе отмечалось существенное уменьшение жалоб на слабость, тошноту, тяжесть в правом подреберье и болезненность живота при пальпации, астеновегетативный синдром выявлялся в 1,8–2 раза реже, чем у пациентов группы контроля.

При динамическом наблюдении за показателями общего анализа крови (ОАК), в опытной группе пациентов, по окончанию терапии, был получен достоверный положительный лабораторный эффект в виде снижения количества лейкоцитов и повышения уровня тромбоцитов ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля.

Основное внимание было уделено динамике биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, альбумин, протромбиновый индекс, что позволило оценить их значимость в процессе мониторинга эффективности терапии. Так, у пациентов опытной группы была получена достоверная положительная динамика в виде полного разрешения синдрома цитолиза и холестаза, а также признаки восстановления белково-синтетической функции печени по окончанию терапии ($p < 0,05$) (*табл. 1*, *рис. 1–3*).

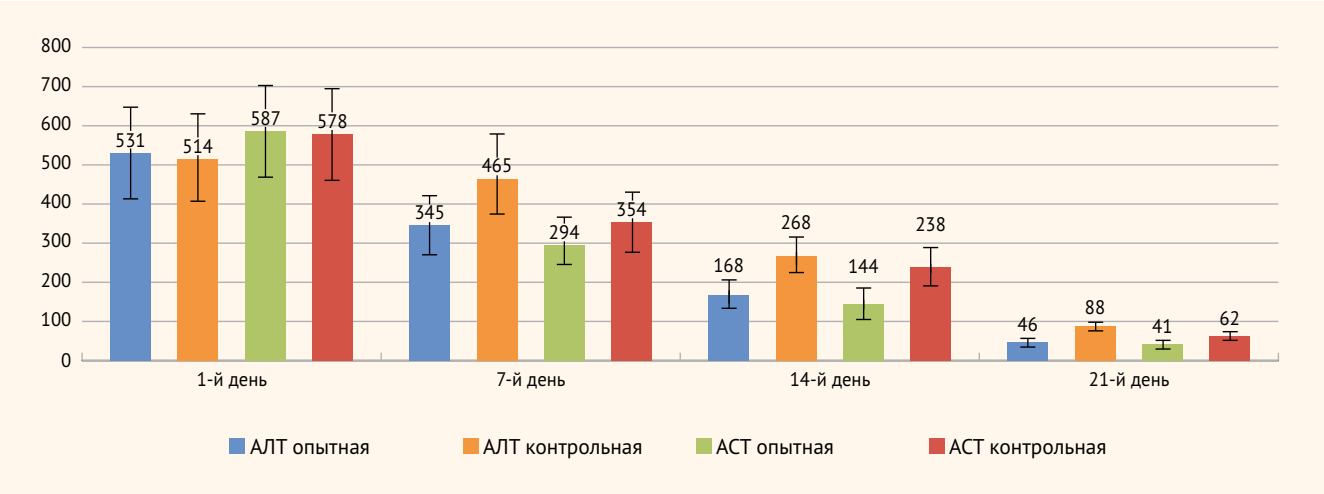
У пациентов контрольной группы был отмечен меньший терапевтический эффект: к концу терапии продолжали сохраняться лабораторные признаки цитолиза и холестаза, жалобы на незначительную слабость и повышенную утомляемость. Показатели белково-синтетической функции печени достигли минимальных референсных значений (*табл. 1*).

● ***Таблица 1.*** Динамика изменения показателей биохимического анализа крови (M ± m)
● ***Table 1.*** Trends of changes in biochemical blood test values (M ± m)

Показатель	Норма	Результаты (сут.)				*p*-value *–**	*p*-value *–***
		1*	7	14**	21***		
Опытная группа							
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	531 ± 112	345 ± 72	168 ± 56	46 ± 25	⩽ 0,05	⩽ 0,05
АСТ, ед/л	5,00–34,00	587 ± 126	294 ± 91	144 ± 48	41 ± 35	⩽ 0,05	⩽ 0,05
ГГТП, ед/л	12,00–64,00	418 ± 92	312 ± 82	136 ± 74	58 ± 24	<0,05	<0,05
Щелочная фосфатаза, ед/л	40,00–150,00	378 ± 76	276 ± 92	136 ± 82	86 ± 44	<0,05	<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	138 ± 36	94 ± 28	43 ± 24	18 ± 14	<0,05	<0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	60 ± 17	51 ± 12	32 ± 9	14,2 ± 2,1	<0,05	<0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	78 ± 15	43 ± 9	11 ± 6	3,8 ± 1,3	<0,05	<0,05
Альбумин, г/л	35,00–52,00	29 ± 4	33 ± 5	36 ± 7	41 ± 3	<0,05	<0,05
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	54 ± 12	63 ± 9	76 ± 8	94 ± 6	<0,05	<0,05
Контрольная группа							
АЛТ, ед/л	0,00–55,00	514 ± 92	465 ± 82	268 ± 36	88 ± 35	<0,05	<0,05
АСТ, ед/л	5,00–34,00	578 ± 116	354 ± 108	238 ± 64	62 ± 24	<0,05	<0,05
ГГТ, ед/л	12,00–64,00	408 ± 94	362 ± 92	186 ± 64	86 ± 30	<0,05	<0,05
Щелочная фосфатаза, ед/л	40,00–150,00	356 ± 82	284 ± 102	176 ± 92	146 ± 38	<0,05	<0,05
Билирубин общий, мкмоль/л	3,40–20,50	129 ± 35	104 ± 31	54 ± 18	28 ± 24	<0,05	<0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	<16,5	56 ± 19	51 ± 17	30 ± 12	15,3 ± 3,8	<0,05	<0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,1	73 ± 14	53 ± 14	24 ± 8	12,7 ± 2,9	<0,05	<0,05
Альбумин, г/л	35,00–52,00	28 ± 5	32 ± 6	34 ± 8	38 ± 3	<0,05	<0,05
Протромбиновый индекс, %	78,50–120,10	56 ± 14	58 ± 9	64 ± 7	78 ± 12	<0,05	<0,05

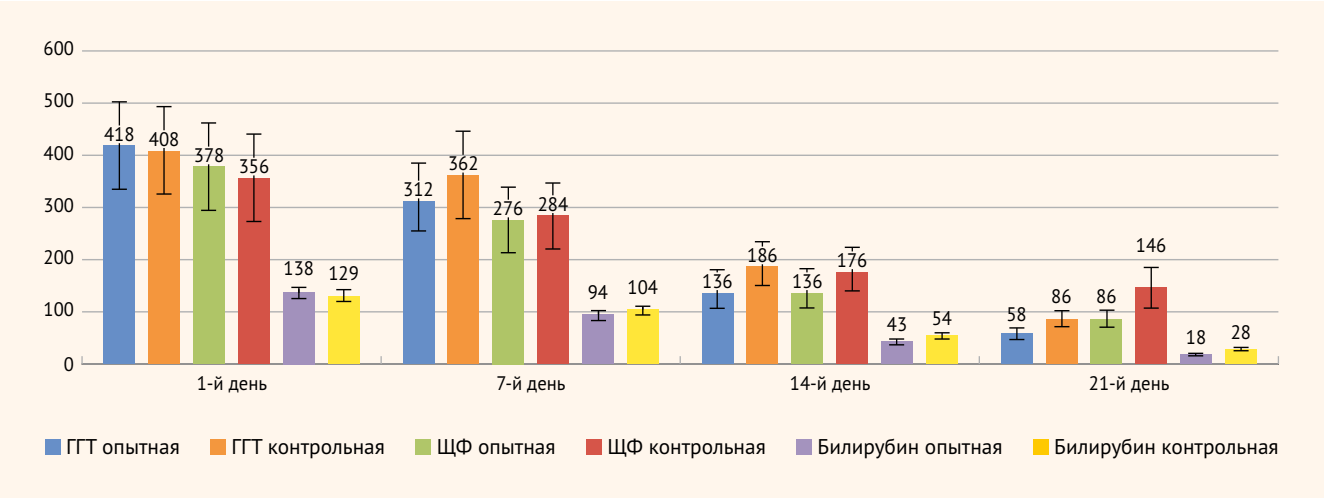
Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

● ***Рисунок 1.*** Динамика изменений показателей АЛТ и АСТ по группам
● ***Figure 1.*** Trends of changes in ALT and AST levels by groups



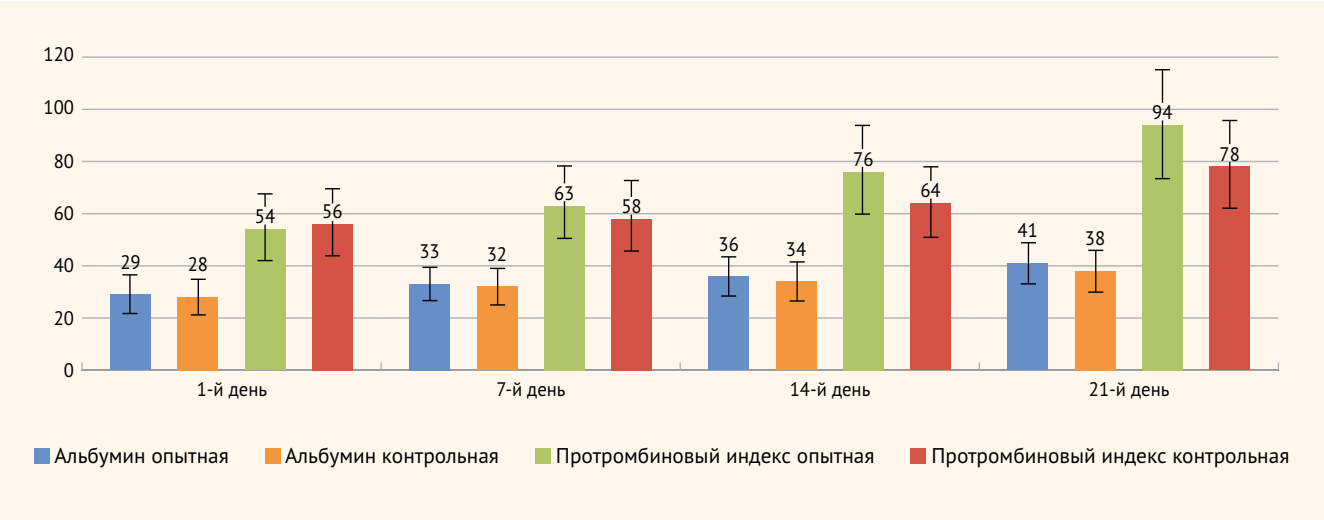
Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

● ***Рисунок 2.*** Динамика изменений показателей гамма-глютамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и билирубина по группам
● ***Figure 2.*** Trends of changes in gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase and bilirubin levels by groups



Примечание. ГГТ – гамма-глютамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

● ***Рисунок 3.*** Динамика изменений показателей альбумина и протромбинового индекса по группам
● ***Figure 3.*** Trends of changes in albumin and prothrombin index levels by groups



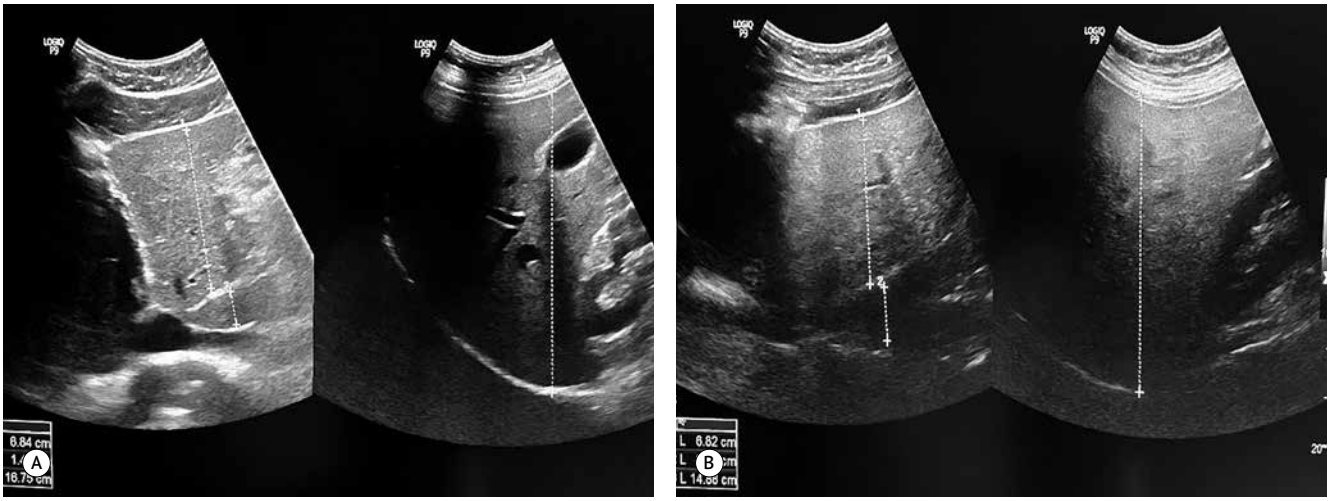
● ***Таблица 2.*** Динамика изменения УЗ-показателей печени и селезенки
● ***Table 2.*** Dynamics of changes in ultrasound parameters of the liver and spleen

Показатель	Норма	Результаты (сут.)	
		1-е	21-е
Опытная группа			
КВР правой доли печени (см)	<15,5	16,8 ± 0,52	15,2 ± 0,86
Селезенка (см)	<12,0 x 6,0	11,54 x 5,59 ±1,15 x 0,82	11,18 x 5,14 ±0,96 x 0,51
Контрольная группа			
КВР правой доли печени (см)	<15,5	16,6 ± 0,59	16,1 ± 0,75
Селезенка (см)	<12,0 x 6,0	11,39 x 5,53 ±1,18 x 0,89	11,30 x 5,28 ±1,03 x 0,67

При анализе результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости до начала терапии у большинства (74,1% – 132 пациента) была диагностирована незначительная гепатомегалия, что выражалось в увеличении косого вертикального размера (КВР) правой доли печени до 16,7 ± 0,46 см ($p > 0,05$). У 142 пациентов (79,8%) из общего числа больных выявлялось обеднение сосудистого рисунка печени различной степени выраженности, не меняющееся при динамическом наблюдении. Селезенка не была увеличена, ее контуры были ровные, однородные, эхогенность средняя, объемных образований не выявлено.

По данным УЗИ печени отмечалось в опытной группе у 67 (64,4%) тенденция к улучшению эхографической картины за счет уменьшения КВР правой доли печени до 14,7 ± 0,8 см ($p < 0,05$) и субъективному улучшению архитектоники ее паренхимы (*табл. 2*, *рис. 4*). При этом у 53 (71,6%) пациентов из контрольной группы отмечалось диффузное повышение эхогенности печеночной паренхимы без дополнительных акустических эффектов.

● ***Рисунок 4.*** Динамика УЗИ печени в опытной группе пациентов
● ***Figure 4.*** Changes in liver ultrasound findings in the experimental group of patients



Примечание. А – исходно, В – по окончании терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсическое поражение печени вследствие использования различных лекарственных средств затрагивает значительную часть населения, что представляет собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии, особенно в контексте прогрессирования заболевания. Это поражение значительно ускоряет развитие и прогрессирование стеатоза печени, что нередко приводит к серьезным осложнениям. Проведенное исследование показало разнообразие изменений, возникающих при токсическом поражении печени, в первую очередь непосредственно в самой печени, а также негативное влияние на организм в целом.

Включение в схемы терапии пациентов с лекарственными поражениями печени препарата Ремаксол® продемонстрировало его высокую эффективность: редукцию целого ряда негативных клинических проявлений заболевания, разрешения синдромов цитолиза и холестаза, восстановления белково-синтетической функции печени и улучшения ряда показателей ОАК и биохимического анализа крови. По данным УЗИ печени улучшилась архитектоника ее паренхимы.

Поступила / Received 24.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. 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.
2. Молоствова АФ, Хабирова ГИ, Харисова ЮИ, Салимова ЛМ. Лекарственные поражения печени – современный взгляд на актуальную проблему. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(5):107–115. https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.
Molostvova AF, Khabirova GI, Kharisova YI, Salimova LM. Drug-induced liver injury – modern view on the correct problem. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(5):107–115. (In Russ.) https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.
3. Pavlov A, Karakozov A, Molodova A, Denisova O, Kazakov S. Drug-drug liver injury in patients NAFLD with COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2024;558(1):119231. https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119231.
4. 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.
5. Bjornsson 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.
6. Padappayil RP, Borger J. Ammonia Toxicity. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536283/.
7. Ивашкин ВТ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Герасимова ОА, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология*. 2020;15(3):80–94. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94.
Ivashkin VT, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Gerasimova OA, Kondrashina EA et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Oncogematologiya*. 2020;15(3):80–94. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94.
8. Guo C, Liu W, Liu Z, Cai J, Yu X, Wang H et al. Scavenger receptor a is a major homeostatic regulator that restrains drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2023;78(1):45–57. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000044.
9. Ma ZT, Shi Z, Xiao XH, Wang JB. New Insights into Herb-Induced Liver Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2023;38(16-18):1138–1149. https://doi.org/10.1089/ars.2022.0134.
10. Ghabril M, Fontana R, Rockey D, Jiezhun G, Chalasani N. Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-Induced Liver Injury Network experience. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):553–558. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318276bf00.
11. Буеверов АО (ред.). *Основы гепатологии*. М.: Издательский дом «АБВ-пресс»; 2022. 408 с.
12. Humphries C, Dear JW. Novel biomarkers for drug-induced liver injury. *Clin Toxicol*. 2023;61(8):567–572. https://doi.org/10.1080/15563650.2023.2259089.
13. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben JE, Navarro VG. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;57(3):873–874. https://doi.org/10.1002/hep.26175.
14. Молодова АИ, Павлов АИ, Казаков СП, Каракозов АГ. Исследование гематологических, биохимических и коагулогических маркеров, их диагностической эффективности при токсическом гепатите у пациентов с COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2024;(20):18–24. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-18-24.
Molodova AI, Pavlov AI, Kazakov SP, Karakozov AG. Investigation of hematological, biochemical and coagulological markers, their diagnostic effectiveness in toxic hepatitis in patients with COVID-19. *Medical Alphabet*. 2024;(20):18–24. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-18-24.
15. Маев ИВ, Полунина ТЕ. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):611–620. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202329.

Maev IV, Polunina TE. Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(8):611–620. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2023.08.202329.
16. Mao Y, Ma S, Liu C, Liu X, Su M, Li D et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatol Int*. 2024;18(2):384–419. https://doi.org/10.1007/s12072-023-10633-7.
17. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Алексеенко СА, Арямкина ОЛ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ и др. *Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1223_kr22K71MZ.pdf.
18. Мазина НК, Мазин ПВ. Метааналитический подход к оценке клинической эффективности инфузионного сукцинатсодержащего препарата Ремаксола при патологии печени разного генеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(11-12):43–49. Режим доступа: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/631/631.
Mazina NK, Mazin PV. Metaanalytic Approach to Evaluate Clinical Effectiveness of Infusion Succinnate-Containing Remaxol in Liver Pathologies of Diverse Genesis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015;60(11-12):43–49. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/631/631.
19. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, Zdravković M, Todorović Z, Kraišnik N et al. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3735. https://doi.org/10.3390/ijms24043735.
20. Маев ИВ, Шабуров РИ, Павлов АИ, Молодова АИ, Каракозов АГ, Казаков СП и др. Лечение токсического гепатита у пациентов, перенесших COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1413–1420. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.202021.
Maev IV, Shaburov RI, Pavlov AI, Molodova AI, Karakozov AG, Kazakov SP et al. Treatment of toxic hepatitis in COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(12):1413–1420. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.202021.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Концепция и дизайн исследования – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Написание текста – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Сбор и обработка материала – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Обзор литературы – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Анализ материала – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Статистическая обработка – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Редактирование – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.И. Павлов, А.С. Балабанов, В.Э. Бакирова, А.Г. Каракозов, Д.Н. Андреев, А.И. Молодова, М.Н. Еремин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Study concept and design – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Text development – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Collection and processing of material – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Literature review – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Material analysis – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Statistical processing – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Editing – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**
Approval of the final version of the article – **Alexandr I. Pavlov, Aleksey A. Balabanov, Veronika E. Bakirova, Aram G. Karakozov, Dmitry N. Andreev, Alevtina I. Molodova, Mikhail N. Eremin**

Информация об авторах:

Павлов Александр Игоревич, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заместитель начальника госпиталя по медицинской части, Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-1836-7946; doctor-pavlov@mail.ru
Балабанов Алексей Сергеевич, к.м.н., начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии, Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-1988-4654; doctorbalabanov@mail.ru
Бакирова Вероника Эдуардовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог центра гастроэнтерологии и гепатологии, Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского; 143420, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д. 1; https://orcid.org/0000-0002-4360-2613; drveronikabakirova@gmail.com
Каракозов Арам Григорьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-3196-4457; Aram_k@mail.ru
Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0002-4007-7112; dna-mit@mail.ru
Молодова Алевтина Игоревна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0003-3302-6541; Angel2503@inbox.ru
Еремин Михаил Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 4; https://orcid.org/0000-0002-8798-5011; ice_wind@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr I. Pavlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Deputy Head of Hospital for Medical Affairs, Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1836-7946; doctor-pavlov@mail.ru

Aleksey A. Balabanov, Cand. Sci. (Med.), Head of Center for Gastroenterology and Hepatology, Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1988-4654; doctorbalabanov@mail.ru

Veronika E. Bakirova, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Center for Gastroenterology and Hepatology, Vishnevsky Central Military Clinical Hospital; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, Moscow Region, 143420, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4360-2613; drveronikabakirova@gmail.com

Aram G. Karakozov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3196-4457; Aram_k@mail.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4007-7112; dna-mit@mail.ru

Alevtina I. Molodova, Teaching Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3302-6541; Angel2503@inbox.ru

Mikhail N. Eremin, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127473, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8798-5011; ice_wind@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-218

Оригинальная статья / Original article

Валидация шкал FibroScan-AST (FAST) и Agile 3+ при метаболически ассоциированной болезни печени на российской когорте пациентов

В.П. Гомонова[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-8159-9745, veronikakovyazina@yandex.ru
К.Л. Райхельсон[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8821-6142, kraikhelson@mail.ru
В.А. Кащенко[1,3,4], https://orcid.org/0000-0002-4958-5850, surg122@yandex.ru
А.В. Лодыгин[1,3], https://orcid.org/0000-0002-5535-6915, alexlod@mail.ru
В.Е. Карев[1,5], https://orcid.org/0000-0002-7972-1286, vadimkarev@yandex.ru

[1] Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[3] Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4
[4] Клиника высоких технологий «Белоостров»; 188640, Ленинградская обл., Всеволожский мкр-н, с. п. Юкковское, зд. 1, корп. 1
[5] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9г

Резюме

Введение. Высокая распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) требует своевременной диагностики ее прогрессирующих форм. Недавно разработанные для этой цели индексы FibroScan-AST (FAST) и Agile 3+ показали хорошие диагностические возможности, однако валидация на российской когорте не проводилась.

Цель. Оценить диагностическую эффективность шкал FAST и Agile 3+ у российских пациентов с МАЖБП.

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 43 пациентов с гистологически верифицированной МАЖБП и выполненной транзиентной эластографией (ТЭ). Рассчитывались неинвазивные индексы прогрессирующего течения МАЖБП: FIB-4, FAST и Agile 3+.

Результаты. Все исследуемые методы продемонстрировали хорошую диагностическую способность. FAST показала наилучшие результаты для выявления неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 в сравнении с ТЭ и FIB-4 (площадь под ROC-кривой (area under the ROC Curve, AUROC)) для FAST составила 0,827 ± 0,064 (95% ДИ: 0,701–0,952, p < 0,0001); для FIB-4 и ТЭ – 0,786 ± 0,069 (95% ДИ: 0,651–0,920, p = 0,001) и 0,758 ± 0,075 (95% ДИ: 0,610–0,905, p = 0,004) соответственно. Однако стандартные пороговые значения FAST (⩽0,35 и ⩾0,67) имели низкую чувствительность у исследуемой когорты: число неопределенных результатов составило 60,5%. Оптимизация пороговых значений FAST (⩽0,41 и ⩾0,52) позволила уменьшить долю неопределенных случаев до 23,25% и увеличить число правильно классифицированных пациентов (с 37,2 до 62,8%, p = 0,0012). Для диагностики прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3) шкала Agile 3+ показала наилучший результат (AUROC = 0,825 ± 0,077 (95% ДИ: 0,675–0,976, p = 0,003) по сравнению с FIB-4 и ТЭ, но пересчет пороговых значений не привел к значимому улучшению диагностической способности модели.

Выводы. Шкалы FAST и Agile 3+ эффективны для диагностики прогрессирующего течения МАЖБП, однако пороговые значения FAST требуют адаптации для российской популяции.

Ключевые слова: НАЖБП, НАСГ, FIB-4, неинвазивная диагностика, транзиентная эластография

Для цитирования: Гомонова ВП, Райхельсон КЛ, Кащенко ВА, Лодыгин АВ, Карев ВЕ. Валидация шкал FibroScan-AST (FAST) и Agile 3+ при метаболически ассоциированной болезни печени на российской когорте пациентов. *Медицинский совет*. 2025;19(8):134–143. https://doi.org/10.21518/ms2025-218.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Validation of the FibroScan-AST (FAST) and Agile 3+ score in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a Russian cohort of patients

Veronika P. Gomonova[1]✉, https://orcid.org/0000-0001-8159-9745, veronikakovyazina@yandex.ru
Karina L. Raikhelson[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8821-6142, kraikhelson@mail.ru
Victor A. Kashchenko[1,3,4], https://orcid.org/0000-0002-4958-5850, surg122@yandex.ru
Aleksandr V. Lodygin[1,3], https://orcid.org/0000-0002-5535-6915, alexlod@mail.ru
Vadim E. Karev[1,5], https://orcid.org/0000-0002-7972-1286, vadimkarev@yandex.ru

© Гомонова ВП, Райхельсон КЛ, Кащенко ВА, Лодыгин АВ, Карев ВЕ, 2025

[1] St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
[3] North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia
[4] Beloostrov Clinic of High Technologies; 1, Bldg. 1, Yukkovskoe rural settlement, Vsevolozhsk District, Leningrad Region, 188640, Russia
[5] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency; 9g, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. The high prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) requires timely diagnosis of its progressive forms. Recently developed for this purpose FibroScan-AST (FAST) and Agile 3+ indices have shown good diagnostic capabilities, but have not been validated in a Russian cohort.

Aim. To evaluate the diagnostic efficiency of the FAST and Agile 3+ scores in Russian patients with MASLD.

Materials and methods. The medical records of 43 patients with histologically verified MASLD and transient elastography (TE) performed were analyzed. Non-invasive indices of progressive MASLD were calculated: FIB-4, FAST and Agile 3+.

Results. All the studied methods demonstrated good diagnostic ability. FAST demonstrated the best results for detecting non-alcoholic steatohepatitis (NASH) + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 compared to TE and FIB-4. The area under the ROC curve (AUROC) for FAST was 0.827 ± 0.064 (95% CI: 0.701–0.952, p < 0.0001); for FIB-4 and TE – 0.786 ± 0.069 (95% CI: 0.651–0.920, p = 0.001) and 0.758 ± 0.075 (95% CI: 0.610–0.905, p = 0.004), respectively. However, the standard FAST cutoff values (⩽0.35 and ⩾0.67) had low sensitivity in the study cohort: the number of indeterminate results was 60.5%. Optimization of the FAST cutoff values (⩽0.41 and ⩾0.52) reduced the proportion of indeterminate cases to 23.25% and increased the number of correctly classified patients (from 37.2% to 62.8%, p = 0.0012). For the diagnosis of progressive fibrosis (F ⩾ 3), the Agile 3+ score showed the best result (AUROC = 0.825 ± 0.077 (95% CI: 0.675–0.976, p = 0.003)) compared to FIB-4 and TE, but recalculation of the threshold values did not lead to a significant improvement in the diagnostic ability of the Agile 3+.

Conclusions. The FAST and Agile 3+ scores are effective for diagnosing progressive MASLD, but the FAST threshold values require adaptation for the Russian population.

Keywords: NAFLD, NASH, FIB-4, noninvasive diagnostics, transient elastography

For citation: Gomonova VP, Raikhelson KL, Kashchenko VA, Lodygin AV, Karev VE. Validation of the FibroScan-AST (FAST) and Agile 3+ score in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a Russian cohort of patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):134–143. https://doi.org/10.21518/ms2025-218.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени, встречающееся у 32–40% взрослого населения в мире [1–3]. Обобщенная распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 32% [4]. Согласно имеющимся данным, большинство случаев жировой болезни печени связано с метаболическими нарушениями. В 2023 г. международным консенсусом уточнено определение «метаболически ассоциированной жировой болезни печени» (МАЖБП) и предложены новые диагностические критерии, которые включают наличие стеатоза печени в сочетании как минимум с одним из пяти факторов кардиометаболического риска. Исследования, проведенные в рамках этого консенсуса, показали, что 98% пациентов с НАЖБП соответствуют критериям МАЖБП [5]. Российские эксперты подчеркивают, что, несмотря на продолжающееся использование термина НАЖБП в официальной медицинской документации, в научных публикациях следует активно использовать понятие МАЖБП и его диагностические критерии [6]. МАЖБП представляет собой медленно развивающееся заболевание и в большинстве случаев протекает как стеатоз, однако у ряда пациентов прогрессирует до стеатогепатита, фиброза, цирроза печени и его осложнений [7]. Последние данные демонстрируют нелинейное течение МАЖБП: заболевание может прогрессировать, регрессировать или оставаться стабильным [8, 9]. Наличие воспаления и фиброза в ткани печени – определяющие факторы, диктующие негативный сценарий развития заболевания [10, 11], поэтому важным аспектом диагностики является выявление таких групп пациентов. Биопсия печени остается эталонным методом диагностики МАЖБП, позволяет дифференцировать прогрессирующую форму заболевания – метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ), но имеет ряд ограничений, связанных с инвазивностью процедуры, высокой стоимостью и вариативностью интерпретации образцов даже опытными специалистами [12]. Поэтому в последнее время уделяется большое внимание неинвазивным методам диагностики продвинутых форм заболевания. Один из наиболее проверенных и широко используемых для этой цели тестов – FIB-4 (Fibrosis-4 index – индекс фиброза 4) [13] учитывает только рутинные показатели (возраст, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), количество тромбоцитов и др.), на точность которых легко может повлиять ряд факторов, не связанных с заболеваниями печени. Из инструментальных исследований наиболее изучена транзиентная эластография (ТЭ) с контролируемым параметром затухания ультразвука (КПЗУ), которая показала хорошую диагностическую точность в оценке стадии фиброза и степени стеатоза при МАЖБП, проста в исполнении и имеет невысокую стоимость [14]. Однако в настоящее время не существует хорошо валидированных неинвазивных

методов для одновременной оценки стеатоза, воспаления и фиброза у пациентов с МАСГ. По этим причинам в 2020 г. P.N. Newsome et al. была разработана шкала FibroScan-AST (FAST), которая направлена на выявление пациентов с МАСГ, повышенным показателем NAS ⩾ 4 и значимым фиброзом (⩾2) по данным биопсии печени. Шкала учитывает параметры ТЭ с КПЗУ и уровень АСТ [15]. Предполагается, что сочетание результатов эластографии с клинико-лабораторными параметрами позволит повысить эффективность выявления продвинутых форм заболевания. Так, в 2021 г. Z.S. Younossi et al. опубликованы результаты разработки и валидации еще одной шкалы – Agile 3+, объединяющей анамнестические, лабораторные данные и показатели ТЭ с КПЗУ. Agile 3+ направлена на выявление пациентов с прогрессирующим фиброзом (F ⩾ 3) [16]. Обе шкалы продемонстрировали более высокие диагностические возможности выявления продвинутых форм МАЖБП [15, 16], однако данных о валидации шкал на российской когорте пациентов в настоящее время не представлено, что и актуализирует цель настоящего исследования.

Цель – оценить диагностическую эффективность шкал FAST и Agile 3+ у российских пациентов с МАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 14.10.2019 по 04.11.2022 проведен ретроспективный анализ 98 амбулаторных карт пациентов, проживающих в г. Санкт-Петербурге с гистологически верифицированной МАЖБП.

Критериями включения в исследование послужили:

- возраст ⩾ 18 лет;
- принадлежность к российской национальности;
- наличие одного и более факторов кардиометаболического риска;
- гистологически подтвержденная МАЖБП (выявление макровезикулярного стеатоза в >5% гепатоцитов);
- наличие всех необходимых данных для оценки по шкалам FAST и Agile 3+: оценены анамнестические данные на предмет наличия сахарного диабета 2-го типа (СД2), определен уровень тромбоцитов, сывороточных трансаминаз, выполнена ТЭ с функцией КПЗУ в течение не более 6 мес. после выполнения биопсии печени.

В исследование не включались пациенты с ВИЧ-инфекцией, наследственными нарушениями липидного обмена, алкогольным (употребление этанола > 30 г/д для мужчин и > 20 для женщин), лекарственным, вирусным (гепатиты В и С), аутоиммунным (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит), наследственным (гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, врожденный фиброз) генезом поражения печени, а также пациенты с признаками печеночной декомпенсации.

Таким образом, в исследование вошли 43 пациента (9 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 26 до 71 года (средний возраст 52,02 ± 11,92).

Оценивались анамнестические, лабораторные данные (уровень тромбоцитов, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), билирубин, показатели липидного и углеводного обмена), рассчитывался индекс FIB-4 в соответствии с формулой [17]:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{возраст} \times \text{АСТ}}{\text{тромбоциты} \times \sqrt{\text{АЛТ}}},$$

где АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Расчетные значения <1,3 расценивались как отсутствие риска прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3), а значения >3,25 – как его наличие, значения в диапазоне 1,3–3,25 расценивались как неопределенный результат («серая зона»); была применена поправка с учетом возраста: для лиц ⩾65 лет нижнее пороговое значение было повышено до 2,0 [18].

Изучались кардиометаболические факторы риска: наличие избыточного веса или ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ⩾ 25 кг/м^2 и более), наличие абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин), артериальной гипертензии (артериальное давление ⩾ 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии), нарушений углеводного обмена (уровень глюкозы натощак ⩾ 5,6 ммоль/л или ⩾ 7,8 ммоль/л через 2 ч после углеводной нагрузки, или уровень гликированного гемоглобина ⩾ 5,7%, или наличие СД2), дислипидемии (наличие одного из признаков: концентрация триглицеридов ⩾ 1,7 ммоль/л, концентрация липопротеидов высокой плотности ⩽ 1,0 ммоль/л (у мужчин) и ⩽ 1,3 ммоль/л (у женщин) или прием липидснижающей терапии).

ТЭ проводилась на аппарате FibroScan® 502 Touch (Echosens, Франция) с функцией КПЗУ. В случае абдоминального ожирения во избежание ложных результатов был использован XL-датчик, который позволяет проводить исследования у пациентов с толщиной подкожно-жировой клетчатки до 3,5 см.

Оценка выраженности фиброза проводилась в соответствии с референтными значениями, основанными на данных V. Wong et al. [19] и предложенными к применению производителем: до 5,8 кПа – фиброза нет (стадия F0); от 5,9 до 7,0 кПа – стадия F1; от 7,1 до 8,7 кПа – стадия F2; от 8,8 до 10,3 кПа – стадия F3; более 10,3 кПа – стадия F4. Оценка степени стеатоза основывалась на данных T. Karlas et al. [20], рекомендованных производителем: до 233 дБ/м – стеатоза нет (S0); от 234 до 268 дБ/м – S1; от 269 до 300 дБ/м – S2; 301 дБ/м и более – S3.

Морфологическая оценка биоптатов проводилась при помощи системы SAF (Steatosis, Activity, and Fibrosis) с использованием алгоритма FLIP (Fatty Liver Inhibition of Progression), направленного на стандартизацию и улучшение качества морфологической диагностики [21]. Степень морфологических изменений – выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов оценивалась в баллах (от 0 до 8), определялась стадия фиброза (0–4). МАСГ диагностировался при одновременном обнаружении стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов в совокупности с иными характерными для него морфологическими проявлениями, в том числе наличием полиморфноядерных лейкоцитов в составе внутридольковых клеточных инфильтратов и очагового внутридолькового перисинусоидального фиброза.

Оценка по шкале FAST была выполнена на основе уравнения P.N. Newsome et al. [15].

$$FAST = \frac{e^{-1,65 + 1,07 \times \ln(ЭП) + 2,66 \times 10^{-8} \times КПЗУ^3 - 63,3 \times АСТ^{-1}}}{1 + e^{-1,65 + 1,07 \times \ln(ЭП) + 2,66 \times 10^{-8} \times КПЗУ^3 - 63,3 \times АСТ^{-1}}},$$

где КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Для интерпретации мы использовали предложенные разработчиками точки отсечения: ≤0,35 для исключения и ≥0,67 для выявления НАСГ + NAS (≥4) + F2, значения в диапазоне 0,36–0,66 составили неопределенный результат («серая зона»).

Agile 3+ была рассчитана на основе уравнения [22]:

$$Agile\ 3+ = \frac{e^{-3,92368 + 2,29714 \times \ln(ЖП) - 0,00902 \times Тр - 0,98633 \times АЛТ/АСТ + 1,08636 \times СД2 - 0,38581 \times пол + 0,03018 \times возраст}}{1 + e^{-3,92368 + 2,29714 \times \ln(ЖП) - 0,00902 \times Тр - 0,98633 \times АЛТ/АСТ + 1,08636 \times СД2 - 0,38581 \times пол + 0,03018 \times возраст}},$$

где ЖП – жесткость печени, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

Мы интерпретировали значение индекса Agile 3+ на основе пороговых значений, предложенных разработчиками: <0,45 для исключения и ≥0,68 для подтверждения прогрессирующего фиброза (F ≥ 3), значения индекса 0,45–0,67 расценивались как неопределенный результат («серая зона»).

Соответствие принципам этики

Рассмотрение данного исследования на заседании Комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (поликлиники, стационара) СПбГУ не требовалось в связи ретроспективным дизайном и использованием данных пациентов в деперсонифицированном виде (исх. №03/25 от 19 марта 2025 г.).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 26 (IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. В случае нормального распределения проводился расчет средних арифметических величин и стандартных отклонений, границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Дискриминационная способность показателей FIB-4, FAST, Agile 3+ оценивались с помощью площади под кривой (AUROC). Сравнение AUROC проводилось с использованием парных методов с помощью критерия ДеЛонга. Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинико-лабораторные характеристики и данные ТЭ с КПЗУ исследуемых пациентов представлены в *табл. 1*.

У 14 (32,55%) пациентов отмечалась избыточная масса тела, ожирение наблюдалось у 34,9% пациентов, при этом подавляющее число пациентов – 88,4% – имело чрезмерно высокие значения окружности талии, что свидетельствовало об абдоминальном ожирении. СД2, дислипидемия и артериальная гипертензия выявлены у 34,9%, 67,4% и 53,5% пациентов соответственно.

Все пациенты имели признаки стеатоза печени по данным ТЭ (показатель КПЗУ ≥ 234 дБ/м²), при этом у большинства исследуемых (51,2%) отмечался выраженный стеатоз.

● ***Таблица 1.*** Характеристики исследуемой когорты
● ***Table 1.*** Characteristics of the study cohort

Параметр	Результат
Возраст, лет, M ± SD	52,02 ± 11,92
Пол, мужчины/женщины, n (%)	9 (20,9)/34 (79,1)
ИМТ, кг/м², M ± SD	32,16 ± 5,72
Ожирение, n (%)	15 (34,9)
Окружность талии, см, Me (Q_1–Q_3)	96,49 (92,57–100,4)
Абдоминальное ожирение, n (%)	38 (88,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (53,5)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me (Q_1–Q_3)	126,19 (122,46–129,92)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., Me (Q_1–Q_3)	79,52 (77,04–82,01)
Антигипертензивная терапия, n (%)	19 (44,2)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	15 (34,9)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л, Me (Q_1–Q_3)	5,81 (5,39–6,23)
Липидснижающая терапия, n (%)	6 (13,95)
Дислипидемия, n (%)	29 (67,4)
Общий холестерин, ммоль/л, M ± SD	5,8 ± 0,98
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л, M±SD	1,3 ± 0,36
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л, M ± SD	3,16 ± 1,19
Коэффициент атерогенности, M ± SD	3,68 ± 1,65
Триглицериды, ммоль/л, M ± SD	2,1 ± 1,04
Тромбоциты, ×10⁹/л, M ± SD	220,07 ± 77,41
АЛТ, Ед/л, Me (Q_1–Q_3)	57,65 (47,24–68,06)
АСТ, Ед/л, Me (Q_1-Q_3)	47,86 (39,78–55,93)
Щелочная фосфатаза, Ед/л, M ± SD	110,23 ± 47,03
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л, Me (Q_1–Q_3)	75,49 (64,72–86,26)
Билирубин общий, мкмоль/л, Me (Q_1–Q_3)	15,18 (11,37–18,98)
Жесткость печени, кПа, Me (Q_1–Q_3)	10,11 (9,02–11,02)
КПЗУ, дБ/м², Me (Q_1–Q_3)	309,63 (296,91–322,34)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука.

Прогрессирующий фиброз (F ⩾ 3) выявлен у 48,8% пациентов по результатам ТЭ, в то время как значение индекса FIB-4 > 3,25, указывающее на наличие прогрессирующего фиброза обнаружено только у 11,6% пациентов; немалая доля участников (39,5%) имела неопределенный результат. Результаты неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени представлены в *табл. 2*.

При гистологическом исследовании у всех обследуемых был выявлен макровезикулярный стеатоз в более чем 5% гепатоцитов, значимый фиброз (F2) и прогрессирующий фиброз (F3) были обнаружены у 15 (34,9%) и 6 (13,9%) пациентов соответственно, 3 (7%) пациента имели гистологические признаки цирроза печени. НАСГ в соответствии с алгоритмом FLIP был обнаружен у 22 (51,2%) пациентов, тогда как одновременное наличие в биоптате НАСГ, активности по шкале NAS ⩾ 4 и фиброза 2-й стадии и выше выявлено у 21 (48,8%) пациента, F ⩾ 3 отмечался у 9 (20,9%) пациентов (*табл. 3*).

Все исследуемые неинвазивные методы (FIB-4, ТЭ, FAST) продемонстрировали хорошую диагностическую способность в выявлении НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 (значения площадей под ROC-кривой превышают 0,5, p < 0,05). Наилучшие результаты получены при использовании шкалы FAST: площадь под ROC-кривой составила 0,827 ± 0,064 (95% ДИ: 0,701–0,952), p < 0,0001. Диагностическая способность других неинвазивных тестов оказалась несколько ниже: значения AUROC для FIB-4 составили 0,786 ± 0,069 (95% ДИ: 0,651–0,920, p = 0,001), для ТЭ – 0,758 ± 0,075 (95% ДИ: 0,610–0,905, p = 0,004). Однако статистически значимых различий при сравнении AUROC вышеописанных методов получено не было (p > 0,05). Данные представлены на *рис. 1*.

Предложенное P.N. Newsome et al. пороговое значение для исключения НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 (FAST ⩽ 0,35) имело высокую отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) – 1,0 и специфичность – 100%, при этом низкую чувствительность – 40,9% для российской когорты пациентов; пороговое значение включения (FAST ⩾ 0,67) имело достаточно высокую положительную прогностическую ценность (ППЦ) 0,87 и специфичность – 99,6%, при этом низкую чувствительность; у 26 (60,5%) пациентов получен неопределенный результат (FAST = 0,36–0,66). Учитывая низкую чувствительность теста с использованием пороговых значений, предложенных разработчиками, мы пересчитали точки отсечения для нашей когорты пациентов. Используя пороговые значения с чувствительностью ⩾90%, чтобы исключить наличие НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 и специфичностью ⩾90%, чтобы выявить наличие данных изменений, мы определили оптимальные пороговые значения FAST для российской когорты пациентов (*табл. 4*).

Оптимальное пороговое значение для исключения НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 по шкале FAST у исследуемой когорты пациентов составило ⩽0,41 с ОПЦ 0,92 (чувствительность – 95,5%, специфичность – 52,4%), значение FAST ⩾ 0,52 было применено как пороговое значение для включения пациентов с вышеописанными структурными изменениями печени, при этом ППЦ составила 0,76 (чувствительность – 63,6%, специфичность – 91,5%).

Таблица 2. Показатели неинвазивной оценки фиброза и стеатоза

Table 2. Indicators of non-invasive assessment of fibrosis and steatosis

Метод	Интерпретация показателя	n (%)
FIB-4	<F3	21 (48,9)
	неопределенный результат	17 (39,5)
	⩾F3	5 (11,6)
Транзиентная эластография	F0–1 (до 7,0 кПа)	4 (9,3)
	F2 (7,1–8,7 кПа)	18 (41,9)
	F3 (8,8–10,3 кПа)	4 (9,3)
	F4 (>10,3 кПа)	17 (39,5)
КПЗУ	S1 (234–268 дБ/м^2)	6 (13,9)
	S2 (269–300 дБ/м^2)	15 (34,9)
	S3 (⩾301 дБ/м^2)	22 (51,2)

Примечание. Пороговые значения для FIB-4: <1,3 для лиц моложе 65 лет и <2,0 для лиц старше 65 лет – отсутствие риска прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3); >3,25 – наличие риска прогрессирующего фиброза; значения в диапазоне 1,3–3,25 – неопределенный результат («серая зона»); КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука.

Таблица 3. Гистологические характеристики биоптатов печени, оценка по шкале SAF (Steatosis, Activity and Fibrosis)

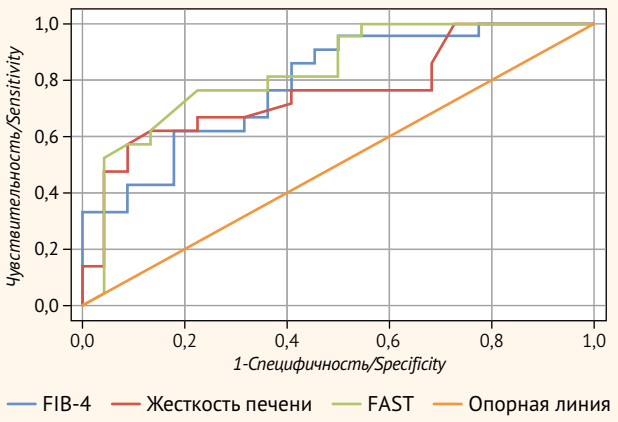
Table 3. Histological characteristics of liver biopsies, assessment according to the SAF (Steatosis, Activity and Fibrosis) scale

Показатель	Выраженность, баллы	Значение, n = 43 (%)
Стеатоз	1 (5–33%)	20 (46,5)
	2 (34–66%)	18 (41,9)
	3 (>66%)	5 (11,6)
Лобулярное воспаление	1	21 (48,9)
	2	17 (39,5)
	3	5 (11,6)
Баллонная дистрофия	0	15 (34,9)
	1	11 (25,6)
	2	17 (39,5)
Стадия фиброза	0	4 (9,3)
	1	15 (34,9)
	2	15 (34,9)
	3	6 (13,9)
	4	3 (7)
Отдельные гистологические характеристики		
NAS ⩾ 4		28 (65,1)
НАСГ		22 (51,2)
F ⩾ 2		24 (55,8)
F ⩾ 3		9 (20,9)
НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2		21 (48,8)

Примечание. НАСГ – неалкогольный стеатогепатит.

● ***Рисунок 1.*** ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 от значений неинвазивных тестов (FIB-4, ТЭ, FAST)

● ***Figure 1.*** ROC curves characterizing the dependence of the probability of NASH + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 on the values of non-invasive tests (FIB-4, TE, FAST)



Метод	AUROC	*p (сравнение с FAST)*
FIB-4	0,786	0,625
ТЭ FAST	0,758 0,827	0,413 -

Таким образом, изменение пороговых значений позволило уменьшить количество пациентов с неопределенным результатом с 26 (60,5%) человек (критерии P.N. Newsome et al.) до 10 (23,25%) человек (новые критерии), а также увеличить число правильно классифицированных пациентов с 16 (37,2%) до 27 (62,8%). Однако возросло и количество ложных результатов – до 6 человек (13,95%). В целом новые диагностические значения показали лучший результат в нашей когорте пациентов по сравнению с критериями P.N. Newsome et al., что подтвердилось статистически значимыми различиями (p = 0,0012). Данные представлены в *табл. 5*.

Все исследуемые шкалы (FIB-4, ТЭ, Agile 3+) показали хорошую диагностическую способность в выявлении прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3) (*рис. 2*).

Наилучшие результаты получены при использовании Agile 3+: площадь под ROC-кривой составила 0,825 ± 0,077 (95% ДИ: 0,675–0,976), p = 0,003. Однако статистически значимых различий при сравнении AUROC Agile 3+ с другими методами диагностики прогрессирующего фиброза получено не было (p > 0,05).

Предложенное разработчиками пороговое значение для исключения прогрессирующего фиброза (Agile 3+ < 0,45) имело высокую отрицательную прогностическую ценность 1,0 и специфичность 100%, при этом низкую чувствительность – 48,4% для российской

● ***Таблица 4.*** Диагностическая эффективность шкалы FAST для выявления НАСГ + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 у российских пациентов (n = 43)

● ***Table 4.*** Diagnostic efficiency of the FAST score for detection of NASH + NAS ⩾ 4 + F ⩾ 2 in Russian patients (n = 43)

Пороговые значения, используемые P.N. Newsome et al. [15]								
FAST ⩽ 0,35				Неопределенный результат («серая зона») (0,36–0,66)	FAST ⩾ 0,67			
N	Чувствительность	Специфичность	ОПЦ	26	N	Чувствительность	Специфичность	ППЦ
9	40,9	100	1		8	28,6	99,6	0,87
Скорректированные критерии с учетом оптимальных пороговых значений для данной выборки пациентов								
FAST ⩽ 0,41				Неопределенный результат («серая зона») (0,43–0,51)	FAST ⩾ 0,52			
N	Чувствительность	Специфичность	ОПЦ	10	N	Чувствительность	Специфичность	ППЦ
12	95,5	52,4	0,92		21	63,6	91,5	0,76

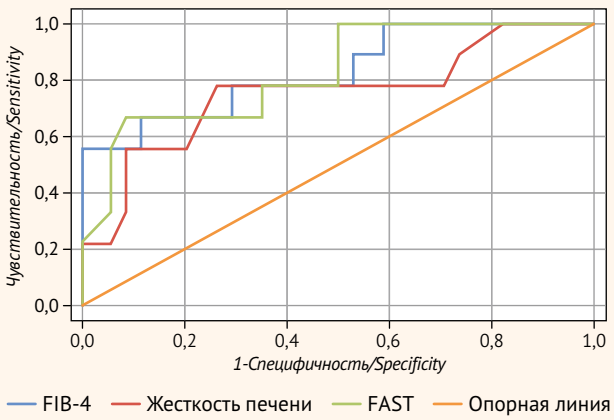
Примечание. ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; ППЦ – положительная прогностическая ценность.

● ***Таблица 5.*** Точность пороговых значений по шкале FAST для правильной классификации российских пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

● ***Table 5.*** Accuracy of the FAST threshold values for the correct classification of Russian patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Правильность классифицирования	Использование пороговых значений P.N. Newsome et al. [15] (⩽0,35 и ⩾0,67)	Использование пересчитанных пороговых значений (<0,42 и >0,52)	Значение *p*
Правильно классифицированные (истинно отрицательные + истинно положительные)	16 (37,2%) [9 + 7]	27 (62,8%) [11 + 16]	0,0012
Неопределенный результат («серая зона»)	26 (60,5%)	10 (23,25%)	
Неправильно классифицированные (ложноотрицательные + ложноположительные)	1 (2,3%) [0 + 1]	6 (13,95%) [1 + 5]	

● ***Рисунок 2.*** ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности выявления прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3) от значений неинвазивных тестов (FIB-4, ТЭ, Agile 3+)
● ***Figure 2.*** ROC curves characterizing the dependence of the probability of detecting progressive fibrosis (F ⩾ 3) on the values of non-invasive tests (FIB-4, TE, Agile 3+)



Метод	AUROC	*p (сравнение с Agile 3+)*
FIB-4	0,830	0,948
ТЭ Agile 3+	0,753 0,825	0,269 -

когорты пациентов, а пороговое значение включения (Agile 3+ ⩾ 0,68) имело низкую ППЦ – 0,46, умеренную чувствительность – 66,7% и специфичность – 74,9%; у 13 (30,2%) пациентов диагностировался неопределенный результат (Agile 3+ = 0,45–0,67). Попытка поиска оптимальных пороговых значений для диагностики прогрессирующего фиброза на исследуемой когорте пациентов позволила несколько уменьшить число пациентов с неопределенным результатом, но не дала значимых изменений в диагностической возможности шкалы Agile 3+ (*табл. 6, 7*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Неинвазивные лабораторные тесты, в частности FIB-4, имеют высокую эффективность для исключения прогрессирующего фиброза и цирроза у пациентов с МАЖБП, но отличаются низкой специфичностью и ППЦ для выявления продвинутого фиброза и цирроза печени [23]. Ряд исследований показал высокие диагностические способности ТЭ с КПЗУ в отношении выявления стеатоза и фиброза печени при МАЖБП [24, 25]. В метаанализе, проведенном PJ. Eddowes et al. [24] отмечалось, что ТЭ имеет высокую ОПЦ для исключения фиброза и стеатоза, при этом ППЦ снижалась по мере увеличения выраженности

● ***Таблица 6.*** Диагностическая эффективность шкалы Agile 3+ для выявления прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3) у российских пациентов (n = 43)
● ***Table 6.*** Diagnostic efficiency of the Agile 3+ score for detection of progressive fibrosis (F ⩾ 3) in Russian patients (n = 43)

Критерии, используемые Z.S. Younossi et al. [16]								
Agile 3+ < 0,45				Неопределенный результат («серая зона») (0,45–0,67)	Agile 3+ ⩾ 0,68			
N	Чувствительность	Специфичность	ОПЦ	13	N	Чувствительность	Специфичность	ППЦ
17	48,4	100	1		13	66,7	79,4	0,46
Скорректированные критерии с учетом оптимальных пороговых значений для данной выборки пациентов								
Agile 3+ < 0,45				Неопределенный результат («серая зона») (0,45–0,59)	Agile 3+ ⩾ 0,60			
N	Чувствительность	Специфичность	ОПЦ	7	N	Чувствительность	Специфичность	ППЦ
17	48,4	100	1		19	77,8	64,7	0,37

Примечание. ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность; ППЦ – положительная прогностическая ценность.

● ***Таблица 7.*** Точность пороговых значений шкалы Agile 3+ для выявления прогрессирующего фиброза (F ⩾ 3) при метаболически ассоциированной жировой болезни печени у российских пациентов (n = 43)
● ***Table 7.*** Accuracy of the Agile 3+ score threshold values for identifying progressive fibrosis (F⩾3) in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in Russian patients (n = 43)

Правильность классифицирования	Использование пороговых значений Z.S. Younossi et al. [16] (⩽0,45 и ⩾0,68)	Использование пересчитанных пороговых значений (⩽0,45 и ⩾0,60)	Значение *p*
Правильно классифицированные (истинно отрицательные + истинно положительные)	23 (53,5%) [17 + 6]	24 (55,8%) [17 + 7]	p > 0,05
Неопределенный результат («серая зона»)	13 (30,2%)	7 (16,3%)	
Неправильно классифицированные (ложноотрицательные + ложноположительные)	7 (16,3%) [0 + 7]	12 (27,9%) [0 + 12]	

структурных изменений печени. M.S. Siddiqui et al. в своем исследовании [25] продемонстрировали, что диагностическая точность эластографии у пациентов хорошо дифференцирует ранние и более продвинутые стадии фиброза при МАЖБП, при этом ТЭ менее точна при определении промежуточных стадий.

Недавно разработанные шкалы FAST и Agile 3+, комбинирующие результаты ТЭ с КПЗУ, лабораторные и анамнестические данные, позволили повысить точность диагностики структурных изменений печени и показали хорошую диагностическую эффективность [15, 16]. Так, шкала FAST объединяет результаты оценки жесткости печени и стеатоза, полученные с помощью аппарата Fibroscan, а также уровень АСТ, что позволяет определить пациентов с активным некровоспалительным процессом и значительным фиброзом. Важность выделения данной группы пациентов обусловлена как высокими рисками прогрессирования МАЖБП, так и лучшим ответом на терапию при своевременно начатом лечении [26, 27].

Разработка шкалы FAST проводилась на английской когорте, а валидация – на пациентах из Северной Америки, Европы и Азии. Шкала продемонстрировала высокие значения AUROC (0,74–0,95) для выявления пациентов с МАСГ, высоким уровнем активности (NAS ⩾ 4) и значимым фиброзом (F ⩾ 2) [15]. Отдельное исследование выполнено на 60 пациентах из Индии, где также была продемонстрирована высокая эффективность шкалы в выявлении прогрессирующего течения МАЖБП, при этом данные статистически значимо превышали способности FIB-4 и ТЭ с КПЗУ [28]. Полученные нами результаты валидации шкалы FAST на российской когорте пациентов сопоставимы с данными P.N. Newsome et al. Однако при использовании пороговых значений, предложенных разработчиками, мы получили низкую чувствительность показателей, значительная доля пациентов имела неопределенный результат. Любая диагностическая модель должна быть откалибрована, учитывая нюансы течения МАЖБП в отдельных популяциях. Пересчет пороговых значений для российской когорты позволил сократить количество пациентов с неопределенным результатом, а также повысить чувствительность модели, при этом не сильно теряя специфичность. Анализ значений ОПЦ и ППЦ позволяет предположить, что модель FAST лучше подходит для исключения пациентов с активным воспалительным процессом и значительным фиброзом. Таким образом, пациентов со значениями показателя FAST ⩽ 0,41 можно с уверенностью не направлять на проведение биопсии печени. Подход к пациентам с более высокими значениями индекса FAST должен быть организован индивидуально, в идеале необходимо рассмотреть вопрос о проведении биопсии печени с целью подтверждения прогрессирования заболевания для выбора оптимальной терапии.

Шкала Agile 3+, помимо результатов лабораторных исследований (уровень тромбоцитов, АЛТ, АСТ) и значения жесткости печени, учитывает еще и клинические параметры (возраст, пол, наличие СД2) [16]. Эти особенности обусловливают ее преимущество в сравнении со шкалой FAST. Кроме того, Agile 3+ ориентирована на выявление пациентов с прогрессирующим фиброзом (F ⩾ 3), что более значимо с клинической точки зрения [29, 30]. Валидация шкалы Agile 3+ на российской когорте пациентов подтвердила хорошую диагностическую эффективность в выявлении пациентов с прогрессирующим фиброзом, что согласуется с данными исследований, проведенных разработчиками этой шкалы [16]. Однако статистически значимых преимуществ между эффективностью шкал FIB-4, ТЭ с КПЗУ и Agile 3+ для нашей выборки не получено. Попытка откалибровать пороговые значения для российской когорты пациентов с целью повышения диагностической эффективности метода не привела к значимым улучшениям ее возможностей. Как и в случае с FAST, мы предполагаем, что шкала Agile 3+ лучше подходит для исключения прогрессирующих форм заболевания, поскольку имеет высокую ОПЦ и низкую ППЦ.

Важным преимуществом изучаемых методик является их доступность для широкой клинической практики, поскольку они не являются запатентованными тестами и могут быть рассчитаны с использованием стандартных клинических, лабораторных и инструментальных (эластографических) данных. Однако на изучаемой нами российской когорте пациентов шкалы не показали своих статистически значимых преимуществ по сравнению с более простыми и широко используемыми методами, такими как FIB-4 и ТЭ с КПЗУ.

Полученные результаты указывают на необходимость адаптации новых шкал FAST и Agile 3+ для отдельных популяций. В частности, пересчет пороговых значений FAST позволил улучшить ее чувствительность, что делает ее потенциально более полезной для исключения пациентов с прогрессирующим течением заболевания. Agile 3+ ориентирована на выявление значимого фиброза (F ⩾ 3), что важно для клинического ведения пациентов. Тем не менее в нашем исследовании она не показала значимых преимуществ перед FIB-4 и ТЭ с КПЗУ, что может быть обусловлено особенностями исследуемой когорты.

Таким образом, для оценки прогрессирующего течения МАЖБП у российских пациентов возможно использование шкал FAST и Agile 3+, но на данный момент их интерпретация требует осторожного подхода. Мы считаем целесообразным проведение дополнительных исследований с включением более широкой выборки пациентов, а также переоценку пороговых значений для отдельных популяций с целью повышения точности диагностики.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования подтверждают диагностическую эффективность шкал FAST и Agile 3+ для выявления прогрессирующего течения МАЖБП у российских пациентов, однако пороговые значения шкалы FAST требуют коррекции для повышения диагностических возможностей. При этом не выявлено статистически значимых преимуществ оцениваемых шкал в сравнении с FIB-4 и ТЭ с КПЗУ для диагностики прогрессирующего течения МАЖБП в исследуемой выборке.

Поступила / Received 21.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2025
Принята в печать / Accepted 22.04.2025

Список литературы / References

1. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(Suppl.):S32–S42. https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365.
2. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owrangi S, Gundu-Rao N, Satchi R, Paik JM. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):1999–2010. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.006.
3. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenter Hepatol.* 2023;8(1):20–30. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
4. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313–319. https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313–319. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966–1986. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520.
6. Райхельсон КЛ, Маевская МВ, Жаркова МС, Гречишникова ВР, Оковитый СВ, Деева ТА и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и 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. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-35-44.
7. Lekakis V, Papatheodoridis GV. Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Eur J Intern Med.* 2024;122:3–10. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.11.005.
8. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med.* 2022;73:529–544. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-020407.
9. Le P, Payne JY, Zhang L, Deshpande A, Rothberg MB, Alkhouri N et al. Disease State Transition Probabilities Across the Spectrum of NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Paired Biopsy or Imaging Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(5):1154–1168. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.033.
10. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G., Corey KE, Simon TG et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(11):903–913. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
11. Le MH, Le DM, Baez TC, Dang H, Nguyen VH, Lee K et al. Global incidence of adverse clinical events in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2024;30(2):235–246. https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0485.
12. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhouri N, Sanyal A, Edwards C et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol.* 2020;73(6):1322–1332. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.025.
13. 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.
14. Xu X, Jin J, Liu Y. Performance of FibroScan in grading steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Arab J Gastroenterol.* 2023;24(4):189–197. https://doi.org/10.1016/j.ajg.2023.08.003.
15. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):362–373. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30383-8.
16. Younossi ZS, Harrison S, Newsome PN, Chan W, Yilmaz Y, de Ledinghen V et al. Development and validation of Agile 3+: novel FibroScan based score for the diagnosis of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2021;75:S205–S293.
17. Mallet V, Parlati L, Vallet-Pichard A, Terris B, Tsochatzis E, Sogn P, Pol S. FIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients. *Presse Med.* 2019;48(12):1484–1488. (In French) https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.017.
18. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):740–751. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.453.
19. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454–462. https://doi.org/10.1002/hep.23312.
20. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PloS ONE.* 2014;9(3):e91987. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091987.
21. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012;56(5):1751–1759. https://doi.org/10.1002/hep.25889.
22. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol.* 2023;78(2):247–259. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.034.
23. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082–1090. https://doi.org/10.1002/hep.24452.
24. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717–1730. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042.
25. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):156–163.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.043.
26. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology.* 2018;67(5):1754–1767. https://doi.org/10.1002/hep.29477.
27. Ray K. Resmetirom proves positive for NASH with liver fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(4):218. https://doi.org/10.1038/s41575-024-00909-0.
28. De A, Keisham A, Mishra S, Mehta M, Verma N, Premkumar M et al. FibroScan-AST (FAST) Score for Nonalcoholic Steatohepatitis – Validation in an Indian Cohort. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):440–447. https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.06.008.
29. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017;65(5):1557–1565. https://doi.org/10.1002/hep.29085.
30. Shang Y, Akbar, C, Dodd M, Nasr P, Vessby J, Rorsman F et al. Cause of death by fibrosis stage in 959 patients with biopsy-proven NAFLD. *Gut.* 2024;73(11):e30. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331331.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон**
Концепция и дизайн исследования – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон**
Написание текста – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон**
Сбор и обработка материала – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон, В.А. Кащенко, А.В. Лодыгин, В.Е. Карев**
Обзор литературы – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон**
Анализ материала – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон, В.А. Кащенко, А.В. Лодыгин**
Статистическая обработка – **В.П. Гомонова**
Редактирование – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон, В.А. Кащенко, А.В. Лодыгин, В.Е. Карев**
Утверждение окончательного варианта статьи – **В.П. Гомонова, К.Л. Райхельсон, В.А. Кащенко, А.В. Лодыгин, В.Е. Карев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson**
Concept and study design – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson**
Text development – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson**
Collection and processing of material – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson, Victor A. Kashchenko, Aleksandr V. Lodygin, Vadim E. Karev**
Literature review – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson**
Material analysis – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson, Victor A. Kashchenko, Aleksandr V. Lodygin**
Statistical processing – **Veronika P. Gomonova**
Editing – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson, Victor A. Kashchenko, Aleksandr V. Lodygin, Vadim E. Karev**
Approval of the final version of the article – **Veronika P. Gomonova, Karina L. Raikhelson, Victor A. Kashchenko, Aleksandr V. Lodygin, Vadim E. Karev**

Информация об авторах:

Гомонова Вероника Павловна, ассистент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; veronikakovyazina@yandex.ru

Райхельсон Карина Леонидовна, д.м.н., профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; профессор кафедры общей врачебной практики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kraikhelson@mail.ru

Кащенко Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заместитель генерального директора по научно-образовательной работе, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; заместитель главного врача по хирургии, Клиника высоких технологий «Белоостров»; 188640, Ленинградская обл., Всеволожский мкр-н, с. п. Юкковское, зд. 1, корп. 1; surg122@yandex.ru

Лодыгин Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заведующий 1-м хирургическим отделением, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; alexlod@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования, заведующий лабораторией патоморфологии клиники, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9г; профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; vadimkarev@yandex.ru

Information about the authors:

Veronika P. Gomonova, Assistant, Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; veronikakovyazina@yandex.ru

Karina L. Raikhelson, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Professor of the Department of General Medical Practice, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kraikhelson@mail.ru

Victor A. Kashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Deputy General Director for Research, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Deputy Chief Physician for Surgery, Beloostrov Clinic of High Technologies; 1, Bldg. 1, Yukkovskoe rural settlement, Vsevolozhsk District, Leningrad Region, 188640, Russia; surg122@yandex.ru

Aleksandr V. Lodygin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of the 1st Surgical Department, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; alexlod@mail.ru

Vadim E. Karev, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Research Clinical Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Head of the Clinic's Pathomorphology Laboratory, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency; 9g, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; vadimkarev@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-197

Клинический случай / Clinical case

Синдром раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции: аспекты терапии на клиническом примере

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

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

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание кишечника, часто встречается среди лиц молодого и трудоспособного возраста и может значимо влиять на качество жизни. Среди этиопатогенетических аспектов развития СРК важными являются нарушение моторики кишечника, висцеральная гиперчувствительность, нарушение микробиома кишечника. Существенное влияние на последний может оказать перенесенная острая кишечная инфекция, формируя в дальнейшем постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), частота которого зависит от того, какой этиологический фактор привел к развитию острого инфекционного гастроэнтерита (бактерии, вирусы, простейшие). Факторы риска развития ПИ-СРК изучены и описаны, среди которых имеет значение тяжесть кишечной инфекции, продолжительность диареи более 7 дней, женский пол, уровень тревоги и депрессии. Подходы в терапии ПИ-СРК не разработаны. Предлагается использовать варианты лечения, которые согласуются с подходами при неинфекционном СРК в соответствии с Римским консенсусом IV пересмотра. Препаратами первой линии в купировании болевого синдрома являются спазмолитики, которые снижают тонус и сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника, эффективно справляясь с болью в животе. Препаратом выбора для пациентов с ПИ-СРК представляют блокаторы кальциевых каналов, а именно препарат Отилония бромид, который широко используется во всем мире, является эффективным и безопасным, обладает дополнительными антибактериальными и антимикотическими свойствами, хорошо переносится и превосходит плацебо в отношении уменьшения симптомов и предотвращения рецидива болей у пациентов с СРК. В терапии ПИ-СРК важное значение имеет применение рифаксимина, пробиотических препаратов не менее 12 нед. В данной статье представлен некоторый обзор литературы по распространенности и этиопатогенетическим аспектам ПИ-СРК, а также о возможных подходах в лечении таких пациентов. Представлен клинический случай.

Ключевые слова: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, абдоминальная боль, спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, отилония бромид

Для цитирования: Пахомова ИГ. Синдром раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции: аспекты терапии на клиническом примере. *Медицинский совет.* 2025;19(8):144–150. https://doi.org/10.21518/ms2025-197.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Irritable bowel syndrome after acute intestinal infection: Aspects of therapy on a clinical example

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

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional bowel disorder that is common among young and working-age individuals and can significantly impact quality of life. Among the etiopathogenetic aspects of IBS development, the most important are intestinal motility disorders, visceral hypersensitivity, and intestinal microbiome disorders. A previous acute intestinal infection can have a significant impact on the latter, subsequently forming a post-infectious variant of IBS (PI-IBS), the frequency of which depends on what etiological factor led to the development of acute infectious gastroenteritis (bacteria, viruses, protozoa). Risk factors for the development of PI-IBS have been studied and described, among which are the severity of intestinal infection, duration of diarrhea for more than 7 days, female gender, level of anxiety and depression. Approaches to the treatment of PI-IBS have not been developed. It is proposed to use treatment options that are consistent with approaches to non-infectious IBS in accordance with the Rome Consensus IV. The first-line drugs for pain relief are antispasmodics, which reduce the tone and contractility of the smooth muscles of the intestine, effectively coping with abdominal pain. The drug of choice for patients with PI-IBS are calcium channel blockers, namely Otilonium bromide, which is widely used worldwide, is effective and safe, has additional antibacterial and antimycotic properties, is well tolerated and is superior to placebo in reducing symptoms and preventing relapse of pain in patients with IBS. In the therapy of PI-IBS, the use of rifaximin and probiotic preparations for at least 12 weeks is of great importance. This article provides a review of the literature on the prevalence and etiopathogenetic aspects of PI-IBS, as well as possible approaches to the treatment of such patients. A clinical case is presented.

Keywords: post-infectious irritable bowel syndrome, abdominal pain, antispasmodics, calcium channel blockers, otilonium bromide

© Пахомова ИГ, 2025

For citation: Pakhomova IG. Irritable bowel syndrome after acute intestinal infection: Aspects of therapy on a clinical example. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):144–150. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-197.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из распространенных заболеваний кишечника, а для части трудоспособных пациентов – важной социальной проблемой, влияя на качество их жизни и трудоспособность [1, 2]. При этом хорошо известно, что СРК – это хроническое заболевание, с периодами обострений и ремиссии, которое может протекать у каждого пациента индивидуально. Немалая доля больных посещает достаточно большое количество специалистов в поисках причин развития заболевания и получения квалифицированной медицинской помощи. Вместе с тем чаще всего основной причиной, по поводу которой пациенты обращаются к врачу, является абдоминальная боль [3].

Распространенность СКР составляет в среднем 10–13%. Однако, учитывая тот факт, что часть пациентов с СРК не сразу обращаются за медицинской помощью и лечатся самостоятельно, или же пациент может наблюдаться у другого специалиста по причине негастроэнтерологических симптомов СРК, считая их приоритетными, истинная частота встречаемости СРК может быть выше [4]. В пользу данного утверждения можно отметить еще и тот факт, что нередко встречается перекрест двух или трех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, среди которых СРК может не быть ведущим.

СРК чаще болеют женщины, распространенность заболевания снижается с возрастом [1].

Этиопатогенетические причины развития СРК продолжают изучаться. Среди известных: нарушение моторики кишечника (десинхронизм), изменение микробиома кишечника в сочетании с повышением проницаемости слизисто-эпителиального барьера приводит к формированию субклинического воспаления в кишечнике, генетическая предрасположенность, нарушение пищевого поведения, частое назначение антибиотиков [5–8]. Хронический стресс, тревожно-депрессивные состояния, психологическая нестабильность являются неблагоприятными жизненными событиями и вносят значимый вклад в манифестацию СРК или усиление боли [9]. Еще одним немаловажным фактором риска развития СРК является острая инфекция желудочно-кишечного тракта [10], после которой часто развивается постинфекционный СРК.

СРК ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

СРК после перенесенной острой кишечной инфекции принято называть постинфекционным СРК (ПИ-СРК). При ПИ-СРК, даже если инфекция разрешилась, пациенты продолжают испытывать желудочно-кишечные симптомы. Интересно отметить, что изменение работы кишечника и персистирование хронических кишечных симптомов после случая пищевого отравления было впервые описано A. Hurst среди вернувшихся ветеранов Первой мировой войны, перенесших острую дизентерию, более чем за 60 лет до того, как СРК был официально определен [11]. N.A. Chaudhary и S.C. Truelove по данным ретроспективного анализа 130 медицинских карт продемонстрировали, что гораздо большая часть пациентов с СРК связывает появление первых симптомов своего заболевания с эпизодом острого гастроэнтерита [12]. Риск развития ПИ-СРК через 6 мес. после острой кишечной инфекции составляет 4,58 (95% ДИ 2,94–7,14), а в течение 24–36 мес. – 4,05 (95% ДИ 3,13–5,24) [13]. В работе F. Klem et al., по данным проведенного метаанализа с включением 45 исследований (n = 21 421), общая распространенность ПИ-СРК через 12 мес. после перенесенного инфекционного гастроэнтерита достигает 10,1% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 7,2–4,1) [14]. Риск ПИ-СРК повышают такие факторы, как женский пол, тяжесть острой кишечной инфекции, ее продолжительность (диарея более 7 дней), возраст до 50 лет, наличие психологических факторов, тревоги, депрессии [13].

Среди причин, которые приводят к развитию ПИ-СРК, описывают кишечную инфекцию, поражение вирусами или простейшими [10, 14, 15]. При бактериальной природе частота встречаемости ПИ-СРК составляет 13,8%; после гастроэнтерита, вызванного *Giardia lamblia*, – 41,9%. Вирусная кишечная инфекция способствует развитию ПИ-СРК лишь в 6% случаев. Отдельно следует отметить риск развития ПИ-СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Имеются работы, где показано, что у пациентов, у которых в острую фазу инфекции COVID-19 была диарея, спустя 5 мес. отмечалась бóльшая выраженность абдоминальной боли и вздутия живота по сравнению с теми больными, у которых во время инфекции COVID-19 диарея отсутствовала [16]. Частота ПИ-СРК у больных с наличием диареи в острый период составляла 32,9%, при ее отсутствии – 19,2 % (p = 0,05).

Диагностические критерии ПИ-СРК были сформулированы рабочей группой Римского комитета на основе «Римских критериев» функциональных заболеваний органов пищеварения IV пересмотра [10, 17, 18]. К диагностическим критериям ПИ-СРК относят:

1. Рецидивирующие боли в животе, возникающие по меньшей мере 1 раз в неделю на протяжении последних 3 мес. при общей продолжительности жалоб к моменту постановки диагноза не менее 6 мес., сочетающиеся как минимум с двумя из следующих 3 признаков:

а) связаны с актом дефекации;

б) связаны с изменением частоты стула;

в) связаны с изменением консистенции стула.

2. Клинические симптомы появились после разрешения острого инфекционного гастроэнтерита.

3. Острый инфекционный гастроэнтерит подтверждается положительными результатами бактериологического исследования кала или (при их отсутствии) наличием как минимум 2 из следующих 3 симптомов:

а) лихорадка;

б) рвота;

в) диарея.

4. У больного должны отсутствовать признаки СРК до момента развития острого инфекционного гастроэнтерита.

Боль при СРК может ощущаться в любом месте брюшной полости, хотя чаще всего она возникает в нижней части живота. Состояние может облегчаться или, что бывает значительно реже, ухудшаться на некоторое время после дефекации. Это не всегда предсказуемо и может меняться со временем. Боли могут усиливаться после нарушений в питании, при психоэмоциональных нагрузках, на фоне нервного и физического переутомления, и, что особенно важно, боль не беспокоит в ночное время [19].

Для уточнения функционального характера боли необходимо исключить у пациентов т. н. «симптомы тревоги», или «красные флаги» [20]:

- при сборе жалоб и анамнеза: немотивированное уменьшение массы тела, начало заболевания в пожилом возрасте, сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), постоянная интенсивная боль в животе как единственный и основной симптом, прогрессирование выраженности симптомов, онкология толстой кишки у родственников;
- при физикальном обследовании: лихорадка, гепато-, спленомегалия;
- при лабораторном обследовании: кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, изменения биохимических показателей крови.

Патогенетические факторы ПИ-СРК изучены недостаточно. Вместе с тем в доступной литературе описаны такие патогенетические аспекты, как нарушение двигательной функции кишечника, висцеральная гиперчувствительность, изменения состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, активация местной иммунной системы и воспаление низкой степени активности. В ряде независимых работ было выявлено увеличение содержания тучных клеток по сравнению со здоровыми лицами, а также связь полиморфизмов в генах IL-4, IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), кодирующих провоспалительные интерлейкины, с развитием ПИ-СРК [21–25]. Кроме того, важно отметить, что пациенты с ПИ-СРК могут отличаться неспособностью восстановить микробную экосистему.

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО СРК

Специальных рекомендаций по лечению ПИ-СРК нет. Членами рабочей группы Римского комитета по ПИ-СРК были предложены следующие подходы [10, 17, 18]:

- Разъяснение пациентам связи между перенесенной острой кишечной инфекцией и последующим развитием ПИ-СРК.
- Следует успокоить пациентов в отношении течения заболевания (особенно в случае развития СРК после перенесенной вирусной инфекции), сообщив им о возможности уменьшения с течением времени выраженности симптомов или их полного исчезновения.
- Специальных лекарственных препаратов для терапии ПИ-СРК не существует. При ведении таких пациентов следует руководствоваться общими рекомендациями по лечению СРК в зависимости от его варианта (с преобладанием диареи, запоров и смешанного варианта) [4, 10].

В настоящее время существует три диетических подхода, которые наиболее часто используются и изучаются при СРК. Вариант традиционной диетической рекомендации – диеты с исключением триггерных продуктов. Диета с низким содержанием FODMAP (обозначает группу ферментируемых (F) углеводов – олиго- (O), ди- (D) и моносахаридов (M), а также полиолов (P), Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) [26]. Важно отметить, что у части пациентов с СРК диета с низким содержанием FODMAP превосходит традиционные диетические рекомендации [27]. И наконец, безглютеновая диета, которая может быть эффективна у небольшого числа пациентов с СРК.

Среди фармакологических методов лечения рекомендуется рассматривать те, которые в первую очередь направлены на купирование боли в животе, могут обладать периферическим или центральным нейромодулирующим эффектом различного профиля. Препаратами первой линии в купировании болевого абдоминального синдрома при СРК являются спазмолитики [4]. В случае неэффективности терапии спазмолитиками рекомендуется назначение антидепрессантов для уменьшения боли в животе (амитриптилин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) либо селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

При СРК с диареей короткими курсами при необходимости рекомендуется назначение лоперамида или смектита диоктаэдрического. Пациентам с СРК с диареей рекомендуется назначение рифаксимина внутрь в дозе 400 мг каждые 12 ч в течение 10 дней.

Пациентам с СРК с запором рекомендуется назначение слабительных средств. Пациентам с СРК рекомендуется назначение штаммоспецифических пробиотиков (A07FA: Бифидобактерии лонгум + Энтерококкус фэциум; A07FA02: Сахаромицеты буларди) для уменьшения выраженности симптомов заболевания.

Для нормализации состояния слизисто-эпителиального барьера рекомендуется назначение ребамипида в течение 8 нед.

При необходимости, когда нет полного ответа на медикаментозное лечение, а также при наличии значимых для повседневной жизни жалоб на расстройства настроения, тревогу, нарушения в контроле импульсивного поведения, пациентам с СРК рекомендуется консультация психиатра/психотерапевта (при согласии пациента) для проведения когнитивно-поведенческой терапии, гипнотерапии и др.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве практической иллюстрации к вышесказанному представлен клинический случай пациентки М. 29 лет с ПИ-СРК.

Пациентка М. обратилась с жалобами на периодическую боль в животе, чаще в левой половине живота, облегчение после стула или отхождения газов, периодически – диарея до 3 р/д, тип 6 по Бристольской шкале, без патологических примесей, вздутие живота. Боли и вздутие бывают после приема молочных продуктов или сладостей, мучной пищи.

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы особенно беспокоят на протяжении последних нескольких лет (приблизительно с 2017 г.), постепенное нарастание тяжести и частоты симптомов отмечает в течение последних 12 мес. В 2016 г. до появления симптомов перенесла острую кишечную инфекцию (сальмонеллез), получала лечение в инфекционной больнице.

В 2018 г. проконсультирована гастроэнтерологом, обследована, без значимых отклонений. Колоноскопия не выполнялась. Был установлен диагноз: «СРК с диареей». Рекомендована диета с ограничением (молоко, мучное, жареное, жирное). Похудела на 5 кг за 6 мес. Принимала по назначению врача спазмолитические препараты (мебеверин, гиосцина бутилбромид, тримебутин), ферменты (креон), антациды, адсорбенты. Не все с положительным эффектом, часто меняла лекарства, режим и дозу.

В 2021 г. перенесла COVID-19: манифестация кишечной симптоматикой (абдоминальная боль, диарея до 5–6 р/д). Лечилась амбулаторно (антибиотики, пробиотики, мебеверин). В дальнейшем через 8–9 мес. на фоне стрессовой ситуации – боль в животе, послабление стула до 3–4 р/д. Принимала по назначению врача спазмолитики (мебеверин, тримебутин, метеоспазмил), рифаксимин 7 дней, пробиотики – кратковременное улучшение. Пыталась комбинировать спазмолитики, менять дозу и режим приема, меняла пробиотики. Однако боль сохранялась. Диета с жесткими ограничениями – с незначительным улучшением. Проконсультирована психотерапевтом, рекомендован прием пароксетина 20 мг/сут в течение 12 мес., с улучшением, боли практически не беспокоили.

В течение последних 12 мес. пыталась расширить диету – ухудшение (боль, вздутие, диарея), особенно на мучное, жирное, молочное, овощи, фрукты. Прием тримебутина с неполным ответом.

Работает старшим менеджером. Работа связана с частыми стрессами. Не замужем.

Наследственность отягощена по онкологии.

Аллергологический анамнез: иногда отмечает появление мелкоточечной сыпи после употребления сладкого (четко определить, на что реакция, не может).

Объективно: удовлетворительного питания, ИМТ – 19,5 кг/м^2. Кожные покровы обычной окраски, слизистые розовые, без изменений. Органы дыхания: дыхание везикулярное, хрипов нет. Со стороны органов кровообращения: АД – 115/70 мм рт. ст., ЧСС – 76 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык чистый, живот несколько вздут, умеренно болезненный в левой подвздошной области. Край печени не пальпируется. Размеры печени (перкуторно) в пределах нормы. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Аускультативно – перистальтика кишечника несколько усилена.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования: клинический анализ крови – без отклонений. В биохимическом анализе крови – незначительное ↑ α1-глобулина. С-реактивный белок – 5,1 мг/л; УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря.

Эзофагогастродуоденоскопия – эритематозная гастропатия (биопсия из желудка и нисходящего отдела ДПК). Биопсия слизистой оболочки желудка – хронический гастрит со слабой степенью воспаления, со слабой степенью активности, без атрофии, без кишечной метаплазии, HP отрицательный. Биопсия из двенадцатиперстной кишки – хронический дуоденит со слабой степенью активности.

Колоноскопия: в поперечно-ободочной и сигмовидной кишке петехиальные эрозии. Биопсия 2 кус. – поверхностный колит с минимальным воспалительным компонентом без признаков нозологической принадлежности, очаговая лимфофолликулярная гиперплазия.

Кровь на ТТГ, Т3, Т4 свободный – в пределах референсных значений; IgA – 56 мг/дл (63–484). Антитела к тканевой трансглютаминазе IgA и IgG, к эндомизию – в пределах референсных показателей. Специфичные IgE к глютену, пшеничной муке < 0,1 КМЕ/л (0–0,1).

Копрограмма – йодофильная флора – небольшое количество, жирные кислоты – небольшое количество. Эластаза 1 кала – 327 мкг. ПЦР кала на комплекс гельминтов и простейших – не обнаружено. Токсины А и В к *Cl. difficile* – отрицательный результат. Анализ кала на кальпротектин – 74 мкг/г.

Водородный тест на СИБР – данных за СИБР не получено.

Установлен диагноз: «Постинфекционный СРК с преобладание диареи».

Лечение: Диета Fodmap low – 4 нед., затем постепенное введение по 1 продукту в 3 дня + ведение пищевого дневника. Регулярное питание, полноценный сон 8 ч, ежедневная физическая нагрузка не менее 30 мин в день (бассейн, велосипед, ходьба, пилатес и др.).

Отилония бромид (Спазмомен) 40 мг 3 р/д за 20–30 мин до еды – минимальный курс 1 мес.

Рифаксимин 400 мг 3 р/д – 14 дней, затем прием мультиштаммового пробиотика, содержащего *Lactobacillus plantarum* MB452, *L. plantarum* CGMCC 1258, *L. plantarum* DSM 264, – до 12 нед.

Продолжить прием антидепрессанта пароксетина.

Контрольный визит через 1 мес.: самочувствие улучшилось, диарея не беспокоит, болей в животе практически не бывает. Рекомендовано продолжить прием Спазмомена в течение 6 мес., при необходимости – дольше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленного клинического случая, СРК развился у пациентки после перенесенной острой кишечной инфекции. В дальнейшем при обследовании, в т. ч.

и при настоящем обращении, данных за органическую патологию не выявлено. «Красные флаги» отсутствуют.

При варианте СРК с диареей лечение должно быть направлено на купирование абдоминальной боли и коррекцию стула. Препаратами первой линии в купировании болевого абдоминального синдрома при СРК являются спазмолитики, о чем было сказано выше [4, 28]. Эффективность данной группы препаратов в сравнении с плацебо (58% и 46% соответственно) подтверждена в метаанализе 29 исследований, в которых приняли участие 2 333 пациента. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков оказался равным 7. На российском фармацевтическом рынке представлены различные по своему механизму действия группы спазмолитиков: нейротропные, миотропные и др.

В основе возникновения болевого абдоминального синдрома при СРК лежит нарушение регуляции моторики кишечника и спастические изменения гладкомышечных волокон. Моторная функция ЖКТ определяется активностью гладкомышечных клеток, находящейся в прямой пропорциональной зависимости от концентрации цитозольного Ca2+. Следовательно, одной из эффективных групп спазмолитиков для купирования боли у пациентов с СРК могут быть блокаторы Ca2+-каналов, представителем которой является Отилония бромид (на отечественном фармацевтическом рынке представлен препаратом Спазмомен). Именно Спазмомен был назначен пациентке с ПИ-СРК в представленном клиническом случае.

Механизм действия Отилония бромида – комплексный и преимущественно состоит из блокирования кальциевых каналов L-типа; также отилоний связывается с мускариновыми рецепторами M1, M2, M4 и M5[1]. Антагонизм в отношении M3-ассоциированных кальциевых сигналов в клетках крипт толстой кишки человека объясняет антисекреторное действие отилония бромида, особенно актуальное у пациентов с диарейным вариантом СРК. Кроме того, отилония бромид является антагонистом NK2- рецепторов, благодаря чему не только оказывает спазмолитическое действие, но и снижает периферическую сенсорную афферентную трансмиссию в центральную нервную систему (влияет на висцеральную гиперчувствительность).

Как четвертичное аммониевое соединение отилония бромид слабо абсорбируется в кишечнике и практически полностью выводится в неизмененном виде с калом. В экспериментальных исследованиях отилоний после перорального приема накапливался в кишечной стенке и проявлял минимальную системную абсорбцию.

Эффективность отилония бромида (Спазмомен) в достижении контроля абдоминальной боли и других симптомов СРК подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах OBIS (n = 355) [29]. Согласно полученным результатам, было установлено, что и отилония бромид, и плацебо достоверно уменьшали частоту абдоминальной боли во время фазы лечения по сравнению с исходным уровнем. В конце периода лечения терапевтический эффект отилония бромида был достоверно больше, чем плацебо (первичная конечная точка исследования OBIS, p = 0,0376). К концу периода лечения отилония бромид достоверно снижал выраженность вздутия живота (p = 0,0209). Общая эффективность лечения, по мнению пациентов, значительно улучшилась в обеих группах лечения на 5-й нед., с преобладанием отилония бромида – на 15-й нед. (p = 0,0473) по сравнению с плацебо.

Важным аспектом лечения пациентов с СРК, в т. ч. и с ПИ-СРК, является минимизация частоты рецидивов заболевания или их отсутствие. При рассмотрении всего периода наблюдения в исследовании OBIS вероятность отсутствия рецидивов была значимо выше в группе отилония бромида (p = 0,038), что может объясняться пролонгированным нахождением отилония в стенке кишки благодаря его липофильным свойствам. Побочные эффекты регистрировались редко, среди них встречались сухость во рту, тошнота и головокружение, наиболее вероятно обусловленные способностью препарата связываться с периферическими и центральными мускариновыми рецепторами.

Оптимальная переносимость отилония бромида была установлена в ходе коротких и длительных клинических исследований, в рамках которых пациенты принимали препарат в течение периода от 2 нед. до 2 лет [30].

В исследовании М.С. Хруцкой и соавт. 2014 г. [31] по оценке эффективности спазмолитиков у пациентов с хронической абдоминальной болью было показано, что пациенты с СРК, принимавшие Спазмомен (n = 37), отмечали уменьшение абдоминальной боли, метеоризма, урчания и частоты стула значительно чаще, чем те, кто принимал мебеверин и дротаверин.

Интересными, особенно для пациентов с ПИ-СРК, представляются данные о некоторой антибактериальной активности отилония бромида. Так, в исследовании L. Zhou et al. 2020 г. [32] было показано, что отилония бромид обладает сильной антибактериальной способностью и бактерицидной активностью против *Staphylococcus aureus* с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) 4–8 мкг/мл, и бактерии могут быть полностью убиты после обработки 2× МИК отилония бромида в течение 5 ч. Отилония бромид оказывал мощное действие на биопленку при концентрациях от 16 до 64 мкг/мл. В то же время препарат имел низкую тенденцию к развитию резистентности и обладал ограниченной цитотоксичностью. На фоне применения отилония бромида авторы отметили и тот факт, что препарат изменил проницаемость бактериальной мембраны и вызвал повреждение мембраны, и это, вероятно, объясняет антибактериальный механизм отилония бромида.

Отилония бромид может проявлять и антигрибковые свойства. Отмечено, что препарат подавляет филаментацию и образование биопленки *C. Albicans*, препятствует перемещению эргостерола через мембраны и запускает цитотоксическую аутофагию, нарушает нормальную локализацию белка Sip3, связываясь с белком Sec31 [33].

В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за

[1] Инструкция по медицинскому применению препарата Спазмомен от 14.06.2022.

30 мин до еды. Длительность курсового применения отилония бромида определяется врачом и может составлять от 2 нед. до 2 лет, о чем уже упоминалось выше.

Терапия рифаксимином пациентке показана, поскольку имеет место ПИ-СРК с диареей. Положительная роль рифаксимина у пациентов с ПИ-СРК показана в экспериментальной модели СРК, развившегося после перенесенной инфекции *Trichinella spiralis*, когда применение рифаксимина в течение 7 дней способствовало уменьшению висцеральной гиперчувствительности при растяжении колоректального отдела кишечника, восстановлению проницаемости слизистой оболочки, подавлению экспрессии интерлейкина-12 и интерлейкина-17, повышению экспрессии в слизистой оболочке кишечника белка плотных контактов окклюдина [34]. Пробиотики могут быть эффективны для уменьшения общих симптомов СРК, а также болей в животе [35]. Рекомендуется применение пробиотиков в течение более длительного периода времени, например 12 нед. (как и назначено в рассматриваемом клиническом примере), прежде чем принять решение об их эффективности у конкретного пациента. На фоне проводимой терапии у пациентки было отмечено значимое улучшение как по уменьшению частоты возникновения боли, так и по нормализации стула. Однако для уменьшения частоты рецидивов ПИ-СРК рекомендован более длительный прием препарата Спазмомен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СРК после перенесенной острой кишечной инфекции встречается нередко в клинической практике. Вопросы патогенеза продолжают изучаться. Лечебная тактика при ПИ-СРК на сегодняшний день согласуется с таковой при неинфекционном генезе СРК по Римским критериям IV пересмотра. Для купирования болевого абдоминального синдрома при СРК необходим индивидуальный подход, включающий как фармакологические подходы, так и нефармакологические рекомендации. Терапией первой линии являются спазмолитики, действие которых направлено не только на купирование боли, но и на висцеральную гиперчувствительность. Препаратом выбора у пациентов с ПИ-СРК может быть отилония бромид (Спазмомен), эффективность которого обусловлена тройным механизмом действия: блокадой кальциевых каналов (купирование спазма), антагонизмом в отношении тахикиновых рецепторов NK2 (влияние на висцеральную гиперчувствительность) и ингибированием ацетилхолиновых мускариновых рецепторов M3 (уменьшение кишечной секреции), при этом обладающим антибактериальными и антимикотическими свойствами. Подходы в коррекции стула зависят от преобладающего варианта ПИ-СРК.

Поступила / Received 18.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025
Принята в печать / Accepted 07.05.2025

Список литературы / References

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Tornkvist NT, Aziz I, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Hreinsson JP et al. Health care utilization of individuals with Rome IV irritable bowel syndrome in the general population. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(10):1178–1188. https://doi.org/10.1002/ueg2.12153.
3. Yu V, Ballou S, Hassan R, Singh P, Shah E, Rangan V et al. Abdominal pain and depression, not bowel habits, predict health care utilization in patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(8):1720–1726. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001306.
4. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Ачкасов СИ, Алексеева ОП. *Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/892_1.
5. Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. *Front Pharmacol*. 2012;5(3):127. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00127.
6. Осадчук МА, Бурдина ВО. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях патологии. *Практическая медицина*. 2014;77(1):12–20. Режим доступа: https://pmarchive.ru/prakticheskaya-medicina-1-77-gastroenterologiya.
Osadchuk MA, Burdina VO. New pathogenetic approaches to the treatment of irritable bowel syndrome based on morphofunctional peculiarities of this pathology. *Practical Medicine*. 2014;77(1):12–20. (In Russ.) Available at: https://pmarchive.ru/prakticheskaya-medicina-1-77-gastroenterologiya.
7. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шелыгин ЮА, Баранская ЕК, Белоус СС, Белоусова ЕА и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, Baranskaya EK, Belous SS, Belousova EA et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
8. Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64(2):215–221. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305705.
9. Creed F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(5): 507–516. https://doi.org/10.1111/apt.15396.
10. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, Rajilić-Stojanović M. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011.
11. Riddle MS, Connor P, Porter CK. Montezuma's revenge – the sequel: The one-hundred year anniversary of the first description of "post-infectious" irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24(45):5076–5080. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5076.
12. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med*. 1962;31:307–322. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13878459.
13. Dai C, Jiang M. The incidence and risk factors of post-infectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(113):67–72. https://doi.org/10.5754/hge10796.
14. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042–1054. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039.
15. Zanini B, Ricci C, Bandera F, Caselani F, Magni A, Laronga AM et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):891–898. https://doi.org/10.1038/ajg.2012.102.
16. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, Bandera A, Consonni D, Vecchi M, Basilisko G. Functional gas trointestinal and somatoform symptoms four month after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;34(2):e14187. https://doi.org/10.1111/nmo.14187.
17. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031.
18. Simren M, Tornblom H, Palsson OS, Van Oudenhove L, Whitehead WE, Tack J. Cumulative effects of psychologic distress, visceral hypersensitivity, and abnormal transit on patient-reported outcomes in irritable bowel syndrome.

Gastroenterology. 2019;157(2):391–402.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.019.
19. Nozu T, Kudaira M. Altered rectal sensory response induced by balloon distention in patients with functional abdominal pain syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2009;3(1):13. https://doi.org/10.1186/1751-0759-3-13.
20. 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.
21. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut*. 2004;53(8):1096–1101. https://doi.org/10.1136/gut.2003.021154.
22. van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2510–2516. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00257.x.
23. Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med*. 2003;26(4):361–372. https://doi.org/10.1023/a:1024209111909.
24. Spence MJ, Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut*. 2007;56(8):1066–1071. https://doi.org/10.1136/gut.2006.108811.
25. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. https://doi.org/10.1038/ajg.2013.105.
26. Staudacher HM, Rossi M, Kaminski T, Dimidi E, Ralph FSE, Wilson B et al. Long-term personalized low FODMAP diet improves symptoms and maintains luminal Bifidobacteria abundance in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(4):e14241. https://doi.org/10.1111/nmo.14241.
27. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(6):1117–1126. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325214.
28. Ruepert L, Quartero AO, Wit de NJ, Heijden van der GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;8(8):CD003460. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3.
29. Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis 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.
30. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, Evangelista S. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(12):1331–1338. https://doi.org/10.1097/00042737-200212000-00008.
31. Хруцкая МС, Семеняко СВ, Бобровская ЕИ, Парфененко ТВ. Влияние отилония бромида на интенсивность хронической абдоминальной боли. *Медицинские новости*. 2014;(3):59–61. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-otiloniya-bromidana-intensivnost-hronicheskoy-abdominalnoy-boli/viewer.
Khrutskaya MS, Semenyako SV, Bobrovskaya EI, Parfenenko TV. Effect of otilonium bromide on intensity of chronic abdominal pain. *Meditsinskie Novosti*. 2014;(3):59–61. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-otiloniya-bromidana-intensivnost-hronicheskoy-abdominalnoy-boli/viewer.
32. Zhou L, She P, Tan F, Li S, Zeng X, Chen L et al. Repurposing Antispasmodic Agent Otilonium Bromide for Treatment of Staphylococcus aureus Infections. *Front Microbiol*. 2020;11:1720. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01720.
33. Zhen C, Wang L, Feng Y, Whiteway M, Hang S, Yu J et al. Otilonium Bromide Exhibits Potent Antifungal Effects by Blocking Ergosterol Plasma Membrane Localization and Triggering Cytotoxic Autophagy in Candida Albicans. *Adv Sci*. 2024;11(35):e2406473. https://doi.org/10.1002/advs.202406473.
34. Jin Y, Ren X, Li G, Li Y, Zhang L, Wang H et al. Beneficial effects of Rifaximin in post-infectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(2):443–452. https://doi.org/10.1111/jgh.13841.
35. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044–1060. https://doi.org/10.1111/apt.15001.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент 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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-227

Оригинальная статья / Original article

Нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом

Г.Р. Бикбавова✉, https://orcid.org/0000-0001-9252-9152, galiya1976@mail.ru
М.А. Ливзан, https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Д.Г. Новиков, https://orcid.org/0000-0002-4339-2222, novikov.dm.omsk@gmail.com
А.Н. Золотов, https://orcid.org/0000-0002-6775-323X, azolotov@mail.ru
Н.А. Кириченко, https://orcid.org/0000-0002-8411-0973, honomer_1608@mail.ru
Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Введение. Основой патогенеза язвенного колита (ЯК) являются повреждение слизистой оболочки кишки, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и активация воспалительных клеток, включая нейтрофилы. Степень инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки кишки определяет тяжесть клинических проявлений, эндоскопической картины и системные проявления воспаления.
Цель. Сопоставить показатели системной воспалительной реакции с изменением способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК.
Материалы и методы. В исследование включено 33 пациента с ЯК (группа ЯК), группу Контроль составили 20 здоровых добровольцев. Определяли способность нейтрофилов к формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек (НВЛ) *ex vivo* в обеих группах. Результат стимуляции оценивали методом люминесцентной микроскопии, определяя процентное отношение интактных нейтрофилов, нейтрофилов разной степени активации, клеток раннего нетоза, внеклеточных ловушек в виде облака, окружающего нейтрофил – облаковидных НВЛ, внеклеточных ловушек в виде нитей – нитевидных НВЛ. Рассчитывали коэффициент захвата внеклеточных ловушек.
Результаты. В препарате нейтрофилов в группе ЯК после стимуляции визуализировали значимо бóльшие доли клеток раннего нетоза ($p = 0{,}0003$), облаковидных НВЛ ($p < 0{,}0001$), нитевидных НВЛ ($p = 0{,}0048$) и гиперактивированных нейтрофилов в сравнении с аналогичными показателями, определенными в группе Контроль. У пациентов с ЯК процентное отношение интактных и гипоактивированных нейтрофилов было значимо меньше (соответственно $p < 0{,}0001$, $p = 0{,}0012$), а коэффициент захвата внеклеточных ловушек в группе ЯК – значимо ниже ($p = 0{,}0078$).
Выводы. Исследование подтверждает, что анализ способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК имеет диагностическое и прогностическое значение. Он позволяет оценить не только тяжесть воспаления, но и выявить механизмы аномального иммунитета при аутоиммунных патологиях, включая ЯК. Мониторинг нетоза помогает определить глубину ремиссии, что важно для профилактики осложнений заболевания. Интеграция этого подхода в диагностические алгоритмы может оптимизировать наблюдение за пациентами и улучшить результаты терапии.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек, SIRI, SII, AISI

Для цитирования: Бикбавова ГР, Ливзан МА, Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко НА. Нетозобразующая способность нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом. *Медицинский совет*. 2025;19(8):152–161. https://doi.org/10.21518/ms2025-227.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neutrophil extracellular traps in patients with ulcerative colitis

Galiya R. Bikbavova✉, https://orcid.org/0000-0001-9252-9152, galiya1976@mail.ru
Maria A. Livzan, https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Dmitry G. Novikov, https://orcid.org/0000-0002-4339-2222, novikov.dm.omsk@gmail.com
Alexander N. Zolotov, https://orcid.org/0000-0002-6775-323X, azolotov@mail.ru
Nikolay A. Kirichenko, https://orcid.org/0000-0002-8411-0973, honomer_1608@mail.ru
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract
Introduction. The pathogenesis of ulcerative colitis (UC) is based on damage to the intestinal mucosa, increased expression of proinflammatory cytokines, and activation of inflammatory cells, including neutrophils. The degree of neutrophil infiltration of the intestinal mucosa determines the severity of clinical manifestations, endoscopic findings, and systemic manifestations of inflammation.

© Бикбавова ГР, Ливзан МА, Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко НА, 2025

Aim. The study was to compare the parameters of the systemic inflammatory response with changes in the ability of neutrophils to form extracellular traps in patients with ulcerative colitis (UC).
Materials and methods. The study included 33 patients with UC (group UC), the control group consisted of 20 healthy volunteers (group Control). The ability of neutrophils to form extracellular neutrophil traps (NETs) ex vivo in both groups was determined. The result of stimulation was evaluated by luminescent microscopy, determining the percentage of intact neutrophils, neutrophils of varying degrees of activation, early netosis cells, extracellular traps in the form of a cloud surrounding neutrophil – cloud-shaped NETs, extracellular traps in the form of filaments – filamentous NETs. The capture coefficient of extracellular traps was calculated.
Results. After stimulation, significantly large proportions of early netosis cells ($p = 0.0003$), cloud-shaped NETs ($p < 0.0001$), filamentous NETs ($p = 0.0048$) and hyperactivated neutrophils were visualized in the neutrophil preparation of patients with UC in comparison with similar indicators determined in the comparison group. In UC patients, the percentage of intact and hypoactivated neutrophils was significantly lower ($p < 0.0001$; $p = 0.0012$, respectively), and the extracellular traps capture coefficient in the UC group was significantly lower ($p = 0.0078$).
Conclusions. The study confirms that the analysis of the ability of neutrophils to form extracellular traps in patients with UC has diagnostic and prognostic value. It allows us to assess not only the severity of inflammation, but also to identify the mechanisms of abnormal immunity in autoimmune pathologies, including UC. Monitoring of netosis helps to determine the depth of remission, which is important for the prevention of complications of the disease. Integrating this approach into diagnostic algorithms can optimize patient monitoring and improve treatment outcomes.

Keywords: neutrophil extracellular traps, netosis, the ability of neutrophils to form extracellular traps, SIRI, SII, AISI

For citation: Bikbavova GR, Livzan MA, Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA. Neutrophil extracellular traps in patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):152–161. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-227.

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

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, которое характеризуется иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Современные исследования свидетельствуют о том, что данная патология возникает у генетически предрасположенных лиц под влиянием факторов окружающей среды [2], что отражается на состоянии микробиоценоза кишечника с изменением его барьерной функции и приводит к аномальному иммунному ответу [3, 4]. Характерными особенностями ЯК являются рецидивирующее течение, возможность развития осложнений и малигнизации [5]. Социальная значимость данной патологии обусловлена необходимостью проведения пожизненной дорогостоящей терапии, непрерывным мониторингом за активностью процесса, высоким риском инвалидизации, трудоспособным возрастом больных [6]. Современная тактика ведения пациентов заключается в изменении естественного течения воспалительного аутоиммунного процесса, достижении клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии заболевания, персонифицированном подходе с возможностью выбора лекарственного препарата из постоянно пополняющегося арсенала, определить оптимальный режим его дозирования, а также форму введения [7, 8].

Основой патогенеза ЯК являются повреждение слизистой оболочки кишки, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и активация воспалительных клеток, включая нейтрофилы [9]. Начиная с 2016 г. активно исследуется вопрос применения индексов системного воспаления и системного воспалительного ответа при различных патологических состояниях, включая хроническое воспаление, аутоиммунные [10], сердечно-сосудистые заболевания [11], онкологическую патологию [12] и инфекционные процессы [13]. Опубликованные данные указывают, что индексы SIRI, SII, AISI – это высокочувствительные показатели воспаления и прогностические маркеры течения процесса [14, 15].

В свою очередь, степень инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки кишки определяет тяжесть клинических проявлений, эндоскопической картины и системные проявления воспаления [16]. Нейтрофилы в ответ на встречу с патогеном могут высвобождать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), которые представляют собой паутинообразную сеть, состоящую из деконденсированных нитей ДНК, антимикробных белков и гистонов [17]. Потенциальными триггерами нетоза могут выступать не только микробы и/или их компоненты, но и активированные тромбоциты, иммунные комплексы и цитокины [18, 19]. Локальное воспаление с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и других субстанций сопровождается активацией нейтрофилов с избыточным формированием НВЛ, что способствует прогрессированию процесса при ЯК, трансформируя его в системный воспалительный многокомпонентный ответ [20]. Предполагают, что НВЛ являются своеобразным мостом между локальной и системной воспалительной реакцией, запуская аутоиммунный каскад повреждения [21]. Детальное изучение потенциальной роли НВЛ в развитии ЯК вероятно позволит рассматривать отдельные элементы феномена нетоза в качестве биомаркера эффективности лечебных мероприятий, а также может использоваться для определения глубины ремиссии заболевания.

Цель – сопоставить показатели системной воспалительной реакции с изменением способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 33 пациентов с ЯК (группа ЯК), контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев (группа Контроль) сопоставимого возраста с исследуемой группой. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №97 от 12.10.2017). Все пациенты с ЯК получали терапию согласно действующим клиническим рекомендациям [1].

Критерии включения в группу ЯК: наличие установленного диагноза ЯК; возраст 18 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в группе больных ЯК: отказ или отсутствие возможности дать информированное согласие; наличие любой другой патологии толстой кишки; наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В, гепатит С, сифилис; наличие тяжелой сопутствующей патологии; беременность или период лактации. В соответствии с критериями включения / невключения в исследовании приняли участие 33 больных ЯК, медиана возраста которых составила 39,0 (24,0; 49,0). Среди них женщин – 15 (45,5%), мужчин – 18 (54,5%).

Распределение пациентов с ЯК в зависимости от характеристик заболевания представлено в *таблице*.

Для проведения сравнительного анализа набрана группа Контроль, включающая 20 практически здоровых лиц, медиана возраста которых 33,00 (26,00; 53,00), из них 9 женщин и 11 мужчин. Критерии невключения в данную группу соответствуют критериям невключения в группу ЯК и дополнены любой патологией, установленной во время прохождения диспансеризации.

Таблица. Распределение пациентов с язвенным колитом в зависимости от характеристик заболевания

Table. Distribution of patients with UC depending on the characteristics of the disease

Критерий классификации	Пациенты с ЯК (n = 33), 100%
Течение заболевания	
Острое	4 (12,12%)
Хроническое рецидивирующее	21 (63,64%)
Хроническое непрерывное	8 (24,24%)
Степень тяжести текущей атаки по классификации Truelove – Witts	
Легкая	10 (30,30%)
Среднетяжелая	13 (39,40%)
Тяжелая	7 (21,21%)
Ремиссия	3 (9,09%)
Протяженность макроскопического поражения при эндоскопическом исследовании толстой кишки (Монреальская классификация)	
Тотальное поражение	18 (54,55%)
Левостороннее поражение	12 (36,36%)
Проктит	3 (9,09%)

Примечание. ЯК – язвенный колит.

Исследование способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у здоровых добровольцев и пациентов с ЯК проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Взятие образцов гепаринизированной венозной крови в исследуемых группах проводили в вакуумную пробирку с наполнителем лития гепарином натощак, при условии предшествующего 10-часового голодания, отсутствия чрезмерных физических нагрузок накануне исследования, для женщин – вне *mensis* и не принимающих гормональные контрацептивные препараты.

Нейтрофилы выделяли из образцов гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколла-верографина (1,077–1,105 г/мл) [22]. После градиентного центрифугирования нейтрофилы на границе градиентов плотности формировали кольцо. После двухкратного отмывания нейтрофилов физиологическим раствором хлорида натрия, концентрацию гранулоцитов доводили до 5 x 10^6 клеток на 1 мл. Жизнеспособность нейтрофилов оценивали, окрашивая клетки трипановым синим. При микроскопии полученной взвеси клеток было идентифицировано 97% нейтрофилов, среди которых доля жизнеспособных клеток составляла более 95%.

Оценивали способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек, используя оригинальную методику [23], которая предполагает *ex vivo* стимуляцию изолированной фракции нейтрофилов неспецифическим антигенным стимулятором (смесь бактерий *Lactobacillus (L.) reuteri, L. acidophilus, L. rhamnosus и Bifidobacterium longum* в составе коммерческого пробиотика). Нейтрофилы инкубировались в течение 30 мин при 37 °С в присутствии антигенного стимулятора. В качестве отрицательного контроля исследовали нейтрофилы, которые инкубировались в тех же условиях в присутствии сопоставимого по объему стерильного физиологического раствора хлорида натрия. Затем 7 мкл взвеси нейтрофилов наносили на обезжиренное предметное стекло, окрашивали 2 мкл пропидия йодида и 2 мкл моноклональных антител к CD15, меченных FITC (Dako-Agilent, США). Готовили препарат «раздавленная капля». Результат оценивали при помощи люминесцентной микроскопии на микроскопе Микмед-2 вар. 11, используя светофильтры, обеспечивающие возбуждающее люминесценцию излучение (длина волны 450–480 нм), и регистрацию эмиссии (длина волны 515 нм). Посредством люминесцентной микроскопии в приготовленном препарате нейтрофилов подсчитывали, а затем определяли процентное отношение:

1) интактных нейтрофилов,
2) гипоактивированных нейтрофилов,
3) активированных нейтрофилов,
4) гиперактивированных нейтрофилов,
5) клеток раннего нетоза,
6) внеклеточных ловушек в виде облака, окружающего нейтрофил – облаковидных НВЛ,
7) внеклеточных ловушек в виде нитей – нитевидных НВЛ (*рис. 1*).

Рассчитывали коэффициент захвата внеклеточных ловушек – отношение абсолютного числа бактерий, захваченных внеклеточными ловушками, к абсолютному количеству внеклеточных ловушек облаковидного и нитевидного типов.

Объем лабораторных методов исследования определялся в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК и включал развернутый общий анализ крови для диагностики анемии и определения степени активности ЯК. При интерпретации результатов особое внимание обращалось на уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и показатели лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов.

Изучаемые индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам:

SIRI – индекс системного воспалительного ответа = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов;

SII – индекс системного воспаления = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

AISI – совокупный системный индекс воспаления = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов.

Исследования методом ИФА выполнялось на лабораторной базе АМЦ ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ (главный врач – д.м.н., доцент Индутный Антон Васильевич) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ (заведующий – к.м.н., доцент Новиков Дмитрий Георгиевич).

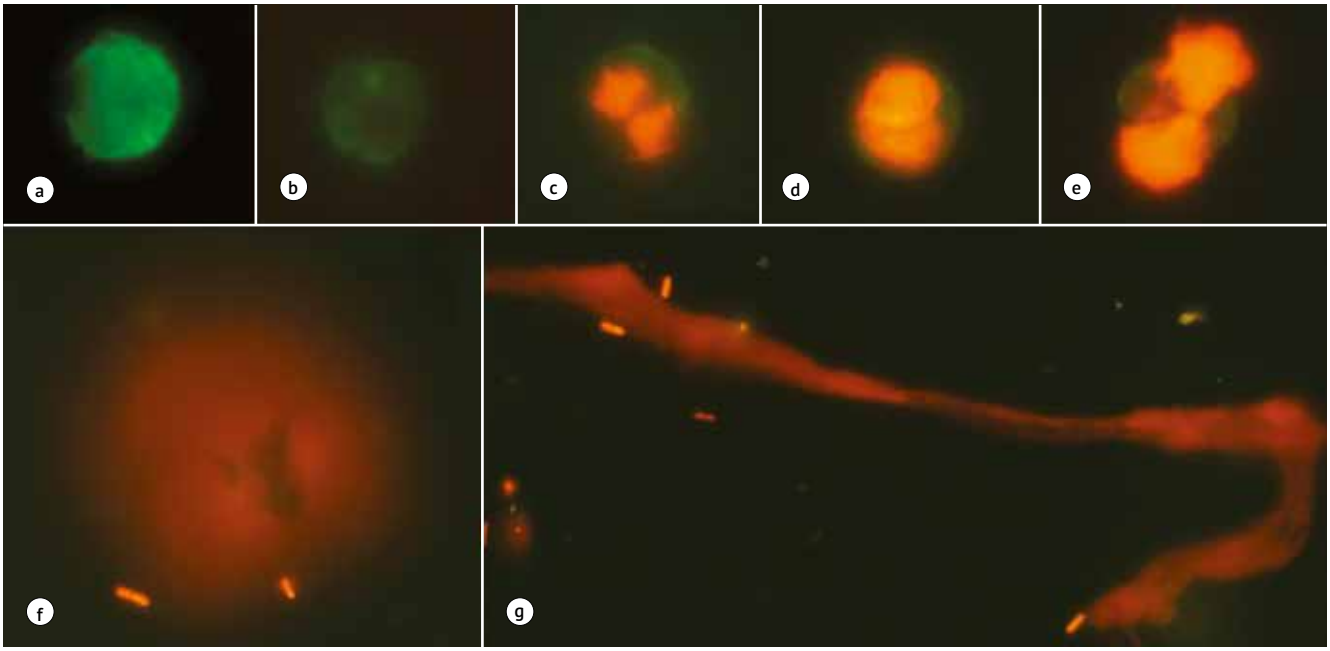
При взятии образцов биоматериала руководствовались актуальными требованиями, предъявляемыми к обеспечению преаналитического этапа лабораторных исследований (ГОСТ Р 53079.4–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа»).

Исследование TNF-a, IL-6, СРБ и прокальцитонина проводилось с использованием тест-систем альфа-ФНО-ИФА-Бест, Интерлейкин 6-ИФА-БЕСТ, Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ, СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный соответственно. Определение указанных выше аналитов проводилось в образцах периферической венозной крови. Все ИФА-исследования выполнялись в строгом соответствии с инструкциями производителя. Результаты ИФА-исследований регистрировали при помощи планшетного фотометра iMark (Bio-Rad, США) с программным обеспечением Zemfira 4.0

Для статистической обработки данных использовались программы IBM SPSS Statistics v.23 и STATISTICA 10.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (W). Количественные данные представлены в формате медианы (Медиана) и межквартильного размаха [Q1–Q3]. При сравнении 2 независимых групп наблюдений использовался U-критерий Манна – Уитни. Сопряженность варьирования значений между показателями *ex vivo* способности нейтрофилов к формированию НВЛ и концентрациями цитокинов IL-6 и TNF-a, индексом системного воспалительного ответа, индексом системного воспаления, совокупным системным индексом воспаления, концентрацией прокальцитонина в сыворотке крови и концентрацией СРБ в сыворотке крови оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции r-Спирмена. Статистически значимыми считали различия в сравниваемых группах при достигнутом уровне статистической значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Рисунок 1. Интактные нейтрофилы

Figure 1. Intact neutrophils



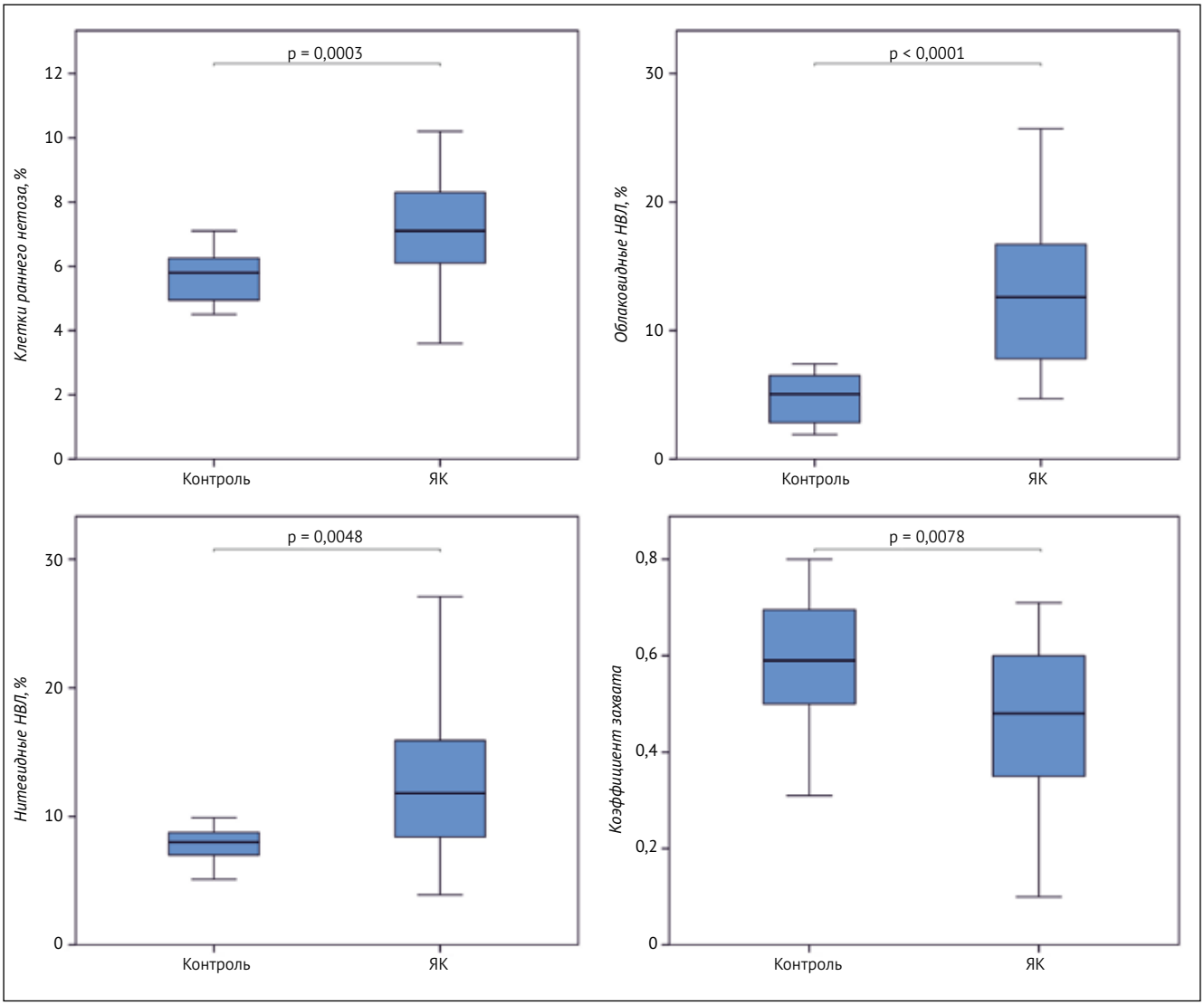
Примечание: a – нейтрофилы разной степени активации: гипоактивированные нейтрофилы (b), активированные нейтрофилы (c), гиперактивированные нейтрофилы (d), клетка раннего нетоза (e); нейтрофильные внеклеточные ловушки: облаковидные НВЛ (f), нитевидные НВЛ (g). Люминесцентная микроскопия, x1000.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек имели существенные отличия в исследуемых группах. В группе ЯК нейтрофилы статистически значимо чаще формировали нитевидные НВЛ (критерий Манна – Уитни, p = 0,0048) в сравнении с группой Контроль (*рис. 2*). Медиана и межквартильный размах нитевидных НВЛ в группе ЯК составили Me = 11,8 (8,4; 15,9), в группе Контроль – 8,0 (7,0; 8,8) (*рис. 2*). Примечательно, что аналогичная закономерность наблюдалась в отношении облаковидных НВЛ. У пациентов с ЯК нейтрофилы после инкубации с неспецифическим антигенным стимулятором статистически значимо больше (p < 0,0001) формировали облаковидные НВЛ (*рис. 2*). Медиана и межквартильный размах облаковидных НВЛ в группе ЯК и Контроль составили 12,6 (7,8; 16,7) и 5,1 (2,9; 6,5) соответственно (*рис. 2*). Полученные данные свидетельствуют о повышении способности нейтрофилов к формированию нитевидных и облаковидных НВЛ у пациентов с ЯК. Несмотря на тот факт, что способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК была выше, чем в группе Контроль способность НВЛ к захвату бактерий в группе ЯК была значимо ниже (p = 0,0078) (*рис. 2*). Коэффициент захвата в группе ЯК составил лишь Me = 0,48 (0,35; 0,60), тогда как в группе Контроль он составил Me = 0,59 (0,50; 0,69). Снижение способности НВЛ к захвату бактерий может свидетельствовать о преобладании патологических эффектов НВЛ над их защитными функциями у больных ЯК. О повышении готовности нейтрофилов сформировать внеклеточную ловушку свидетельствовало значимое

Рисунок 2. Процентное отношение клеток раннего нетоза, облаковидных и нитевидных НВЛ в препарате изолированной фракции нейтрофилов здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК) после стимуляции *ex vivo* неспецифическим антигенным стимулятором, коэффициент захвата НВЛ – количество бактерий, захваченных НВЛ в пересчете на 1 сеть

Figure 2. Percentage of early netosis cells, cloud-shaped NETs and filamentous NETs in the preparation of isolated neutrophil fraction of healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC) after ex vivo stimulation with non-specific antigenic stimulant, NETs capture ratio – number of bacteria captured by NETs in terms of 1 trap



(p = 0,0003) увеличение в препарате доли клеток раннего нетоза после стимуляции нейтрофилов *ex vivo* – в группе Контроль доля клеток раннего нетоза составила 5,8 (5,0; 6,3), а в группе ЯК – 7,1 (6,1; 8,3).

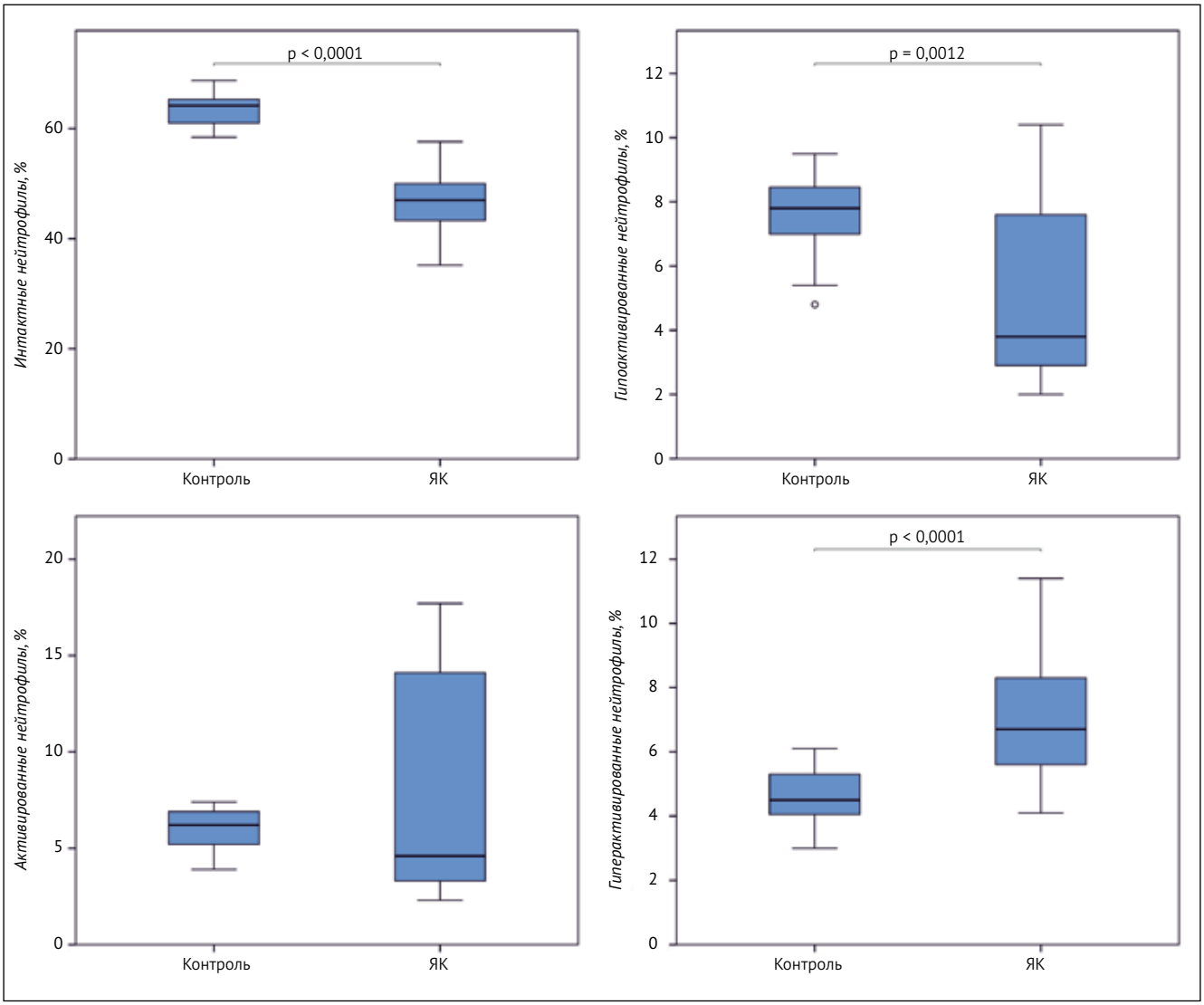
В контрольной группе после неспецифической антигенной *ex vivo* стимуляции нейтрофилы преимущественно формировали нитевидные НВЛ. Однако в группе пациентов с ЯК нейтрофилы формировали оба типа НВЛ (облаковидные и нитевидные). Так как формирование НВЛ облаковидного типа не является вариантом нормы, способность нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК изменяется принципиально. Таким образом, формирование облаковидных НВЛ в группе пациентов с ЯК свидетельствует об иммунопатологическом процессе.

После *ex vivo* воздействия антигенного стимулятора на нейтрофилы контрольной группы доля интактных нейтрофилов в препарате нейтрофилов составила Me = 64,2 (61,0; 65,3), в группе ЯК – Me = 47,0 (43,3; 50,0). Таким образом, содержание интактных нейтрофилов у пациентов с ЯК было значимо ниже (критерий Манна – Уитни, p<0,0001) в сравнении с группой Контроль (*рис. 3*). У пациентов группы ЯК процент гипоактивированных нейтрофилов был значимо ниже (p = 0,0012; *рис. 3*), а гиперактивированных – выше, чем в группе Контроль (p < 0,0001; *рис. 3*). При этом процент активированных форм нейтрофилов значимо не отличался между исследуемыми группами, однако в группе ЯК наблюдался более широкий межквартильный размах по сравнению с группой Контроль, то есть наблюдалась тенденция к усилению процесса активации нейтрофилов.

Индексы системного воспалительного ответа (SIRI), системного воспаления (SII) и совокупный системный

Рисунок 3. Процентное отношение интактных, гипоактивированных, активированных и гиперактивированных нейтрофилов в препарате изолированной фракции нейтрофилов здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК) после стимуляции *ex vivo* неспецифическим антигенным стимулятором

Figure 3. Percentage of intact, hypoactivated, activated and hyperactivated neutrophils in the preparation of isolated neutrophil fraction of healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC) after ex vivo stimulation with non-specific antigenic stimulant



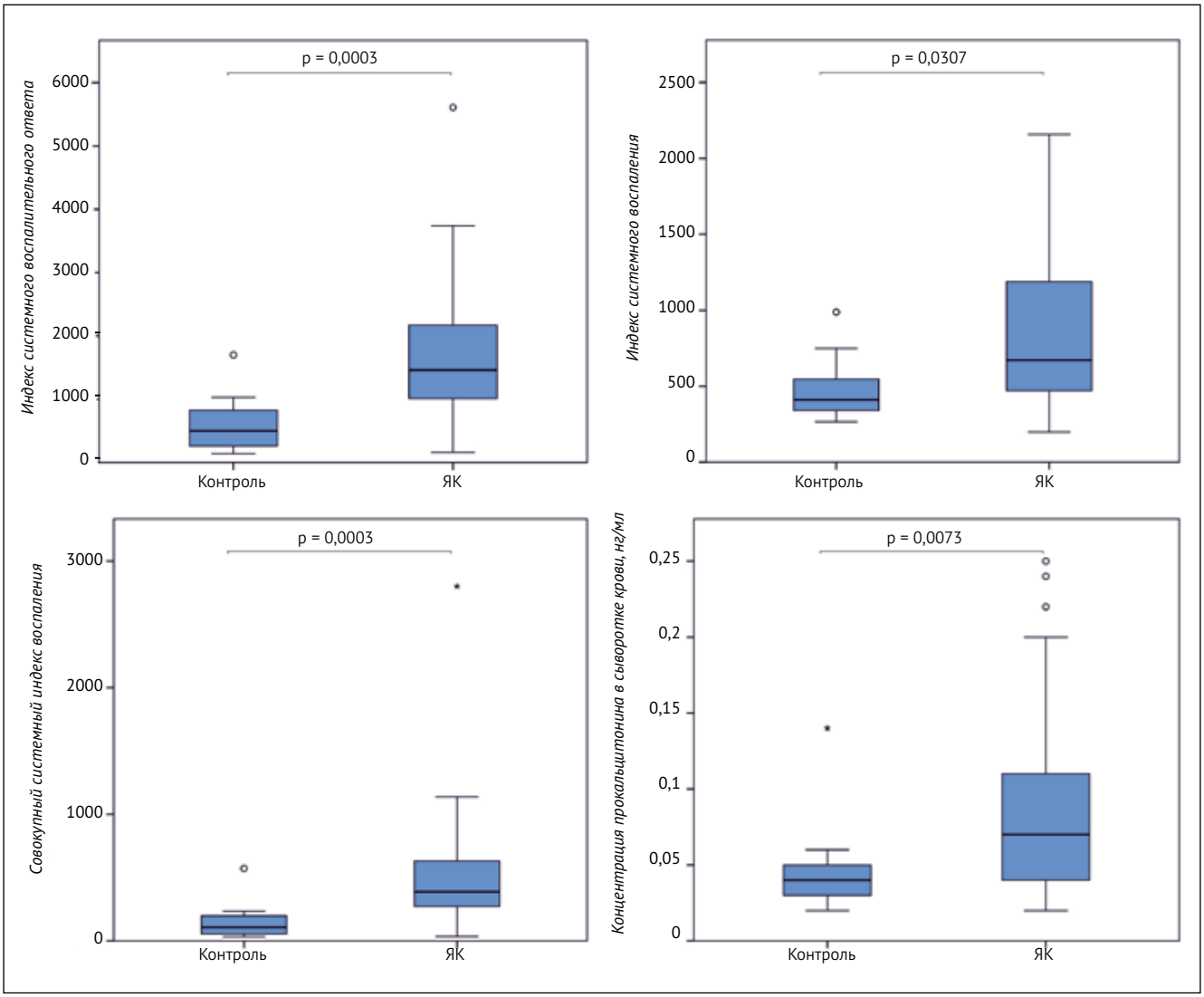
индекс воспаления (AISI), рассчитанные в группе ЯК, были значимо выше (соответственно p = 0,0003, p = 0,0307, p = 0,0003) в сравнении с группой Контроль, что подтверждает присутствие системного воспалительного процесса у пациентов с ЯК (*рис. 4*). Общепризнанным дополнительным маркером системного воспаления является концентрация прокальцитонина в сыворотке крови, медиана которого в группе ЯК составила 0,07 (0,04; 0,11), что было значимо выше (p = 0,0073) в сравнении с концентрацией, определенной в группе Контроль – Me = 0,04 (0,03; 0,05) (*рис. 4*).

У пациентов с ЯК концентрации цитокинов IL-6, TNF-a (*рис. 5*) и СРБ (*рис. 6*) в сыворотке крови были статистически значимо выше (критерий Манна – Уитни, p < 0,0001) в сравнении с группой Контроль.

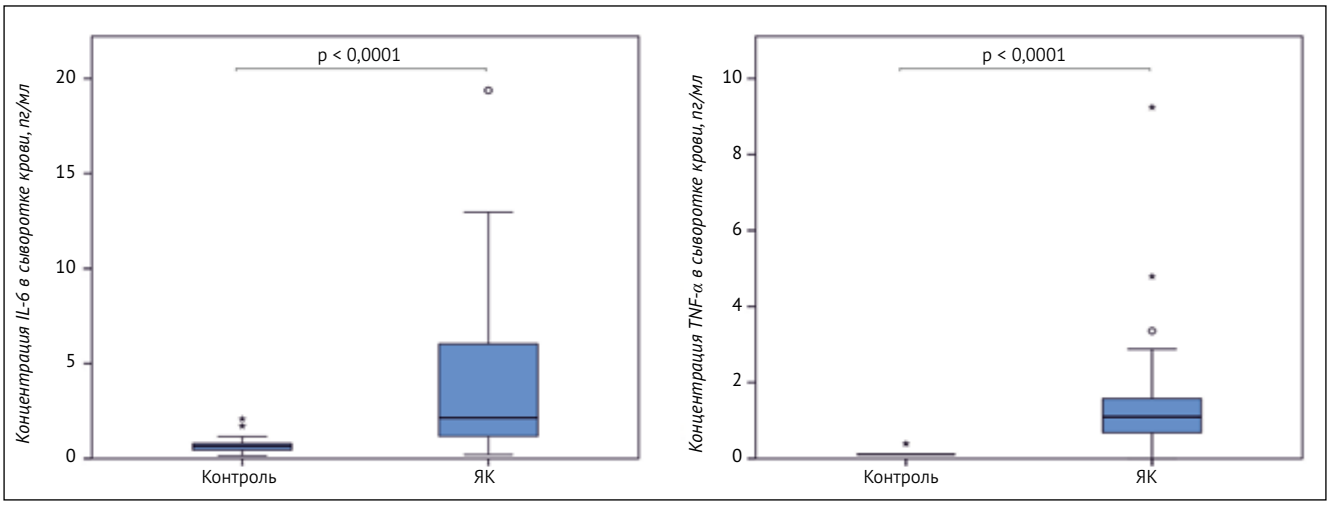
Исследование корреляционных связей в группе ЯК показало наличие 2 сильных положительных связей между СРБ и процентом облаковидных НВЛ (r = 0,580; p < 0,01) и нитевидных НВЛ (r = 0,547; p < 0,01), одной отрицательной сильной связи между СРБ и долей активированных нейтрофилов в препарате гранулоцитов после антигенной стимуляции (r = -0,555; p < 0,01), одной средней положительной связи между СРБ и процентом клеток раннего нетоза в препарате после антигенной стимуляции (r = 0,368; p < 0,05), 2 средних отрицательных связей между СРБ и гипоактивированными и гиперактивированными формами нейтрофилов в препарате после антигенной стимуляции (соответственно r = -0,490; r = -0,487; p < 0,01). Корреляционная связь между концентрацией IL-6 и интактными формами нейтрофилов в препарате после антигенной стимуляции была отрицательной средней силы (r = -0,473; p < 0,05). Концентрация прокальцитонина продемонстрировала наличие средней положительной связи между индексом системного воспалительного ответа (r = 0,475; p < 0,05) и концентрацией TNF-a (r = 0,414; p < 0,05).

Рисунок 4. Индекс системного воспалительного ответа (SIRI), индекс системного воспаления (SII), совокупный системный индекс воспаления (AISI), концентрация прокальцитонина в сыворотке крови (нг/мл) у здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК)

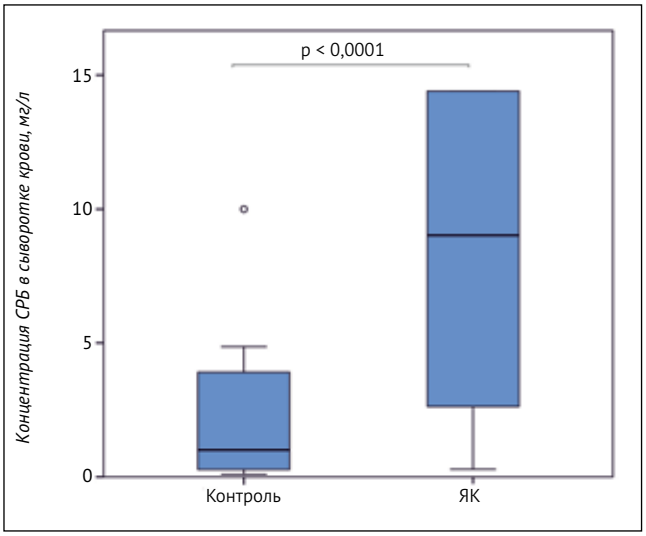
Figure 4. Systemic inflammatory response index (SIRI), systemic inflammation index (SII), aggregate index of systemic inflammation (AISI), serum procalcitonin concentration (ng/mL) in healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC)



● ***Рисунок 5.*** Концентрация IL-6 (пг/мл) и TNF-a (пг/мл) в сыворотке крови у здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК)
● ***Figure 5.*** Concentration of IL-6 (pg/mL) and TNF-a (pg/mL) in serum from healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC)



● ***Рисунок 6.*** Концентрация СРБ (мг/л) в сыворотке крови у здоровых волонтеров (группа Контроль) и пациентов с язвенным колитом (группа ЯК)
● ***Figure 6.*** Serum CRP concentration (mg/L) in healthy volunteers (group Control) and patients with ulcerative colitis (group UC)



ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в ходе представленного исследования продемонстрировано, что у пациентов с ЯК принципиально изменена способность нейтрофилов к формированию НВЛ, а именно – стимуляция привела к значимым изменениям по сравнению с группой Контроль: бóльшей доли клеток раннего нетоза, облаковидных и нитевидных НВЛ, а также гиперактивированных нейтрофилов. Отмечено функциональное нарушение НВЛ в виде снижения их коэффициента захвата, что указывает на преобладание патологических эффектов НВЛ над защитными у больных ЯК.

Положительная взаимосвязь средней силы была обнаружена между способностью нейтрофилов формировать облаковидные или нитевидные ловушки и уровнем СРБ (r = 0,580 и r = 0,547 соответственно). Такая взаимосвязь вполне объяснима, поскольку СРБ сам может выступать стимулятором нетоза [24], а при удалении его из плазмы способность нейтрофилов к образованию НВЛ снижается, что ранее было показано на когорте больных сахарным диабетом 2-го типа с кардиоваскулярной патологией и без [25]. При этом в данных группах корреляционная связь между уровнем НВЛ и СРБ слабее (r = 0,224), чем наблюдаемая нами у больных ЯК.

Изучение новых индексов воспаления несомненно представляет интерес во взаимосвязи с феноменом нетоза, что было выполнено в представленной работе. Так, по данным нашего исследования индексы SIRI, SII, AISI слабо связаны со способностью к формированию НВЛ. Несмотря на то что указанные индексы значимо различаются в ранее проведенных исследованиях у больных с различной степенью выраженности системной воспалительной реакции [26, 27], в том числе без яркой клинической манифестации реакции воспаления, как при атеросклерозе [28, 29], а также артериальной гипертензии [30], они предусматривают лишь количественное соотношение лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов без учета их функциональных особенностей. В то же время не принимаются во внимание такие звенья врожденного иммунного ответа, как формирование НВЛ или продукция белков острой фазы воспаления, включая СРБ. Более того, для расчетов SIRI, SII, AISI требуется только количество клеток и постклеточных элементов, что не позволяет оценить их функциональные особенности, не всегда обусловленные количественными сдвигами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют, что оценка формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с ЯК обладает значимым диагностическим и прогностическим потенциалом. Во-первых, данный

подход позволяет не только объективно определить выраженность воспаления, но и раскрыть механизмы аномального иммунного ответа, лежащие в основе аутоиммунных патологий, включая ЯК. Во-вторых, мониторинг способности нейтрофилов к формированию внеклеточных ловушек служит дополнительным критерием для объективной оценки глубины ремиссии, что важно в клинической практике для своевременной профилактики осложнений. Полученные данные подчеркивают необходимость интеграции анализа нетоза в алгоритмы диагностики и динамического наблюдения, что может способствовать персонализации терапии и улучшению исходов у пациентов с ЯК.

Поступила / Received 10.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2025
Принята в печать / Accepted 07.05.2025

Список литературы / References

1. Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Ачкасов СИ, Бакулин ИГ, Барышева ОЮ, Белоусова ЕА и др. *Язвенный колит*. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/193_2.
2. Caliendo G, D'Elia G, Makker J, Passariello L, Albanese L, Molinari AM, Vietri MT. Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis. *Adv Med Sci*. 2023;68(2):386–395. https://doi.org/10.1016/j.advms.2023.09.010.
3. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x.
4. Бикбавова ГР, Ливзан МА, Совалкин ВИ, Турчанинов ДВ, Лопатина ОЕ, Третьякова ТВ и др. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(3):188–194. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193.
Bikbavova GR, Livzan M A, Sovalkin V I, Turchaninov D V, Lopatina OE, Tretyakova TV et al. The influence of modern lifestyle features on the occurrence of ulcerative colitis. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2019;9(3):188–194. (In Russ.) https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193.
5. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023;402(10401):571–584. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2.
6. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, Coward S, Hansen TM, King JA et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2211–2221. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.06.030.
7. D'Amico F, Fasulo E, Jairath V, Paridaens K, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Management and treatment optimization of patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;20(3):277–290. https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2292768.
8. Pai RK, D'Haens G, Kobayashi T, Sands BE, Travis S, Jairath V, Magro F. Histologic assessments in ulcerative colitis: the evidence behind a new endpoint in clinical trials. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024;18(1-3):73–87. https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2326838.
9. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648.
10. Liu B, Wang J, Li YY, Li KP, Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):34. https://doi.org/10.1186/s13075-023-03018-6.
11. González-Sierra M, Quevedo-Rodríguez A, Romo-Cordero A, González-Chretien G, Quevedo-Abeledo JC, de Vera-González A et al. Relationship of blood inflammatory composite markers with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Life*. 2023;13(7):1469. https://doi.org/10.3390/life13071469.
12. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response*. 2021;19(4):15593258211064744. https://doi.org/10.1177/15593258211064744.
13. Muhammad S, Fischer I, Naderi S, Faghih Jouibari M, Abdolreza S, Karimialavijeh E et al. Systemic Inflammatory Index Is a Novel Predictor of Intubation Requirement and Mortality after SARS-CoV-2 Infection. *Pathogens*. 2021;10(1):58. https://doi.org/10.3390/pathogens10010058.
14. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, Wang Z et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):1989–2000. https://doi.org/10.1007/s10067-022-06122-1.
15. Deng R, Zhu S, Fan B, Chen X, Lv H, Dai Y. Exploring the correlations between six serological inflammatory markers and different stages of type 2 diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2025;15(1):1567. https://doi.org/10.1038/s41598-025-85164-2.
16. Butin-Israeli V, Bui TM, Wiesolek HL, Mascarenhas L, Lee JJ, Mehl LC et al. Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing. *J Clin Invest*. 2019;129(2):712–726. https://doi.org/10.1172/JCI122085.
17. Ливзан МА, Бикбавова ГР, Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко НА, Пахтусова ПО, Михалева ЛВ. Оценка нетозобразующей способности нейтрофилов у пациентов с язвенным колитом. *Медицинский алфавит*. 2023;18:23–27. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-23-27.
Livzan MA, Bikbavova GR, Novikov DG, Zolotov AN, Kirichenko NA, Pakhtusova PO, Mikhaleva LV. Assessment of neutrophil NETs-forming activity in patients with ulcerative colitis. *Medical Alphabet*. 2023;(18):23–27. (In Russ.) https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-23-27.
18. Maugeri N, Capobianco A, Rovere-Querini P, Ramirez GA, Tombetti E, Vallr PD, Manfredi AA. Platelet microparticles sustain autophagy-associated activation of neutrophils in systemic sclerosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(451):eaao3089. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao3089.
19. Kenny EF, Herzig A, Kruger R, Muth A, Mondal S, Thompson PR et al. Diverse stimuli engage different neutrophil extracellular trap pathways. *Elife*. 2017;6:e24437. https://doi.org/10.7554/eLife.24437.
20. Schroder AL, Chami B, Liu Y, Doyle CM, Kazzi ME, Ahlenstiel G et al. Neutrophil extracellular trap density increases with increasing histopathological severity of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(4):586–598. https://doi.org/10.1093/ibd/izab239.
21. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274–288. https://doi.org/10.1038/s41577-022-00787-0.
22. Oh H, Siano B, Diamond S. Neutrophil isolation protocol. *J Vis Exp:* 2008;(17):745. https://doi.org/10.3791/745.
23. Новиков ДГ, Золотов АН, Кириченко, НА Мордык АВ. *Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови*. Патент RU 2768152 C1, 23.03.2022. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=48376056.
24. Karasu E, Halbgebauer R, Schütte L, Greven L, Bläsius FM, Zeller J et al. A conformational change of C-reactive protein drives neutrophil extracellular trap formation in inflammation. *BMC Biol*. 2025;23(1):4. https://doi.org/10.1186/s12915-024-02093-8.
25. Vulesevic B, Lavoie SS, Neagoe PE, Dumas E, Räkel A, White M, Sirois M. CRP induces NETosis in heart failure patients with or without diabetes. *Immunohorizons*. 2019;3(8):378–388. https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1900026.
26. Gurpinar AB, Erdal H, Kalayci HO. Association of SII and AISI in patients with sepsis: A retrospective study. *Med Science*. 2025;14(1):6–9. Available at: https://medicinescience.org/article/9919.
27. Tahavvori A, Mosaddeghi-Heris R, Ghanbari Sevari F, Alavi SMA, Panahi P, Abbasi N et al. Combined systemic inflammatory indexes as reflectors of outcome in patients with COVID-19 infection admitted to ICU. *Inflammopharmacology*. 2023;31(5):2337–2348. https://doi.org/10.1007/s10787-023-01308-8.
28. Шварц ВА, Талибова СМ, Сокольская МА, Испирян АЮ, Шварц ЕН, Петросян АД и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6025. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6025.
Shvarts VA, Talibova SM, Sokolskaya MA, Ispiryan AY, Shvarts EN, Petrosyan AD et al. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6025. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6025.
29. Zhao X, Huang L, Hu J, Jin N, Hong J, Chen X. The association between systemic inflammation markers and paroxysmal atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):334. https://doi.org/10.1186/s12872-024-04004-9.
30. Xiu J, Lin X, Chen Q, Yu P, Lu J, Yang Y et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1163900. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1163900.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.А. Ливзан, Г.Р. Бикбавова, Д.Г. Новиков**
Концепция и дизайн исследования – **Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, Г.Р. Бикбавова**
Написание текста – **Г.Р. Бикбавова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков**
Сбор и обработка материала – **Г.Р. Бикбавова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков, Н.А. Кириченко**
Обзор литературы – **Г.Р. Бикбавова, А.Н. Золотов, Д.Г. Новиков**
Статистическая обработка – **А.Н. Золотов**
Редактирование – **М.А. Ливзан**
Утверждение окончательно варианта – **М.А. Ливзан**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maria A. Livzan, Galiya R. Bikbavova, Dmitry G. Novikov**
Study concept and design – **Dmitry G. Novikov, Alexander N. Zolotov, Galiya R. Bikbavova**
Text development – **Galiya R. Bikbavova, Alexander N. Zolotov, Dmitry G. Novikov**
Collection and processing of material – **Galiya R. Bikbavova, Alexander N. Zolotov, Dmitry G. Novikov, Nikolay A. Kirichenko**
Literature review – **Galiya R. Bikbavova, Alexander N. Zolotov, Dmitry G. Novikov**
Statistical processing – **Alexander N. Zolotov**
Editing – **Maria A. Livzan**
Approval of the final version of the article – **Maria A. Livzan**

Информация об авторах:

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; galiya1976@mail.ru
Ливзан Мария Анатольевна, член-кор. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Новиков Дмитрий Георгиевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; novikov.dm.omsk@gmail.com
Золотов Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; azolotov@mail.ru
Кириченко Николай Александрович, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; honomer_1608@mail.ru

Information about the authors:

Galiya R. Bikbavova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; galiya1976@mail.ru
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Dmitry G. Novikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical laboratory diagnostics, Head of the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; novikov.dm.omsk@gmail.com
Alexander N. Zolotov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; azolotov@mail.ru
Nikolay A. Kirichenko, Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; honomer_1608@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-214

Клинический случай / Clinical case

Хронический запор: от синдрома к диагнозу и эффективной терапии

О.В. Гаус✉, https://orcid.org/0000-0001-9370-4768, gaus_olga@bk.ru
М.А. Ливзан, https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Д.А. Гавриленко, https://orcid.org/0000-0001-5245-7190, gavrilenko_darya17@bk.ru
Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме
Хронический запор является общепризнанной медико-социальной проблемой и занимает одно из лидирующих мест по числу обращений за амбулаторной медицинской помощью среди больных гастроэнтерологического профиля во многих странах мира. Сохраняющаяся на протяжении последних лет стойкая тенденция к увеличению глобальной распространенности независимо от пола, возраста и социально-экономического статуса подчеркивает актуальность изучения и систематизации имеющихся данных о возможных причинах развития хронического запора и оптимальных подходах к диагностике с целью повышения эффективности курации данной когорты больных. Особую сложность при ведении пациентов с хроническим запором представляет выявление этиологического фактора ввиду наличия широкого спектра возможных причин, что нередко увеличивает время постановки диагноза и затрудняет своевременное начало рациональной терапии. В зависимости от этиологии хронический запор подразделяется на первичный (функциональный) – как проявление самостоятельного заболевания в отсутствие каких-либо органических или метаболических нарушений и вторичный – как симптом другой патологии или связанный с известным фактором. В реальной клинической практике большая часть случаев приходится на долю пациентов с первичными хроническими запорами, а именно с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора. Диагностический алгоритм при хроническом запоре прежде всего должен быть направлен на оценку так называемых симптомов тревоги, исключение органической патологии и других вторичных причин, что подразумевает тщательный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, проведение физикального осмотра и назначение необходимых лабораторно-инструментальных методов обследования, объем которых определяется индивидуально. Основу терапии пациента с первичным хроническим запором составляет модификация образа жизни, тогда как при отсутствии положительного эффекта от немедикаментозных методов целесообразно назначение слабительных средств осмотического действия в качестве терапии первой линии. При недостаточном ответе на препараты первой линии следует рассмотреть назначение стимулирующих слабительных или агонистов 5HT4-рецепторов. Одним из представителей группы стимулирующих слабительных, показавшим свою эффективность и надежный профиль безопасности в лечении пациентов с первичным хроническим запором, является натрия пикосульфат.

Ключевые слова: функциональный запор, синдром раздраженного кишечника с запором, терапия, стимулирующие слабительные, натрия пикосульфат

Для цитирования: Гаус ОВ, Ливзан МА, Гавриленко ДА. Хронический запор: от синдрома к диагнозу и эффективной терапии. *Медицинский совет.* 2025;19(8):162–169. https://doi.org/10.21518/ms2025-214.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic constipation: From syndrome to diagnosis and effective therapy

Olga V. Gaus✉, https://orcid.org/0000-0001-9370-4768, gaus_olga@bk.ru
Maria A. Livzan, https://orcid.org/0000-0002-6581-7017, mlivzan@yandex.ru
Darya A. Gavrilenko, https://orcid.org/0000-0001-5245-7190, gavrilenko_darya17@bk.ru
Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract
Chronic constipation is a generally recognized medical and social problem and occupies a leading place in the number of requests for outpatient medical care among patients with a gastroenterological profile in many countries of the world. The persistent trend in recent years towards an increase in global prevalence regardless of gender, age and socioeconomic status emphasizes the relevance of studying and systematizing data on the causes of chronic constipation and optimal approaches to diagnosis in order to improve the effectiveness of treatment of patients. A particular difficulty in managing patients with chronic constipation is identifying the etiological factor due to the presence of a wide range of possible causes. This often increases the time of diagnosis and complicates the timely initiation of rational therapy. According to etiology, chronic constipation is classified as primary (functional) – an independent disease in the absence of organic or metabolic disorders and secondary – as a symptom of another pathology or associated with a known factor. In clinical practice, the majority of cases are patients with primary chronic constipation, namely, with functional constipation and irritable bowel syndrome with a pre-

© Гаус ОВ, Ливзан МА, Гавриленко ДА, 2025

dominance of constipation. The diagnostic algorithm for chronic constipation should be aimed at assessing "alarm symptoms", excluding organic pathology and other secondary causes. This involves a thorough collection of complaints, anamnesis of the disease and life, physical examination and the appointment of the necessary laboratory and instrumental examination methods, the scope of which is determined individually. The basis of therapy for a patient with primary chronic constipation is lifestyle modification. In the absence of a positive effect from non-drug methods, it is advisable to prescribe laxatives – osmotic action as first-line therapy, stimulating or agonists of 5HT4 receptors in case of insufficient response to the former. One of the stimulant laxatives that has shown its effectiveness and a reliable safety profile in the treatment of patients with primary chronic constipation is sodium picosulfate.

Keywords: functional constipation, irritable bowel syndrome with constipation, therapy, stimulant laxatives, sodium picosulfate

For citation: Gaus OV, Livzan MA, Gavrilenko DA. Chronic constipation: From syndrome to diagnosis and effective therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):162–169. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-214.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический запор является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью к врачам первичного звена, гастроэнтерологам, колопроктологам, а также входит в число важнейших медико-социальных проблем ввиду высокой распространенности в популяции при сохраняющейся тенденции к дальнейшему росту и значимого негативного влияния на качество жизни пациентов [1]. По оценкам экспертов, хроническим запором страдают от 0,5 до 32% детей и от 2,5 до 79% взрослых [2]. Хотя и сообщается о некотором преобладании среди пациентов с хроническим запором женщин, пожилых лиц и представителей не европеоидной расы, результаты крупных эпидемиологических исследований демонстрируют, что данный вариант нарушения стула широко встречается во всех регионах мира независимо от пола, возраста, национальности и социально-экономического статуса [1–4].

Согласно современным представлениям, под хроническим запором подразумевается комплекс симптомов длительностью более 3 мес., включая уменьшение частоты актов дефекации (менее 3 раз в неделю), изменение консистенции кала (твердый, комковатый кал), необходимость натуживания или использования вспомогательных маневров при дефекации, наличие чувства неполного опорожнения кишечника [5]. Подробный сбор жалоб и правильная их оценка крайне важны для последующей постановки диагноза и определения необходимого объема диагностических процедур, поэтому при расспросе пациента необходимо уточнить, что именно он понимает под термином «запор». Так, например, некоторые больные ориентируются лишь на частоту дефекаций и ежедневный стул с затрудненным отхождением плотных каловых масс не рассматривают как запор, некоторые, напротив, императивные позывы к дефекации и чувство неполного опорожнения кишечника, сопровождающие диарею, расценивают как запор [6]. Для удобства при сборе жалоб в отношении нарушений стула рекомендовано использование Бристольской шкалы форм кала, разработанной сотрудниками Бристольского университета (Великобритания) в 1997 г., где типы 1 и 2 соответствуют критериям запора [7].

В основе развития хронического запора может лежать широкий спектр причин, при этом установление основного этиологического фактора играет решающую роль при выборе тактики ведения пациента. В зависимости от этиологии хронические запоры принято подразделять на первичные, как проявление самостоятельного заболевания функциональной природы, при котором отсутствуют органические (структурные) или метаболические нарушения, способные объяснить имеющиеся у пациента нарушения стула, и вторичные, когда запор является лишь одним из симптомов в рамках другой патологии или связан с известной причиной, например, низкой физической активностью, нерациональным питанием, приемом лекарственных препаратов [1]. Отдельную проблему в когорте больных с лекарственно-индуцированными запорами представляют лица, принимающие опиоиды по поводу выраженного болевого синдрома. Сообщается, что около 40% пациентов, которым назначаются опиоиды, испытывают проблемы с нарушениями стула, резко снижающие качество их жизни и повседневную активность [8]. Несмотря на известную причину запоров, ассоциированных с приемом опиоидов, в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра, они относятся к группе функциональных расстройств кишечника [9]. В основе развития данного вида запоров лежит взаимодействие опиоидов с μ-рецепторами энтеральной нервной системы, что приводит к замедлению транзита по пищеварительному тракту, уменьшению кишечной секреции, стимуляции непропульсивной активности толстой кишки, повышению тонуса анального сфинктера и снижению чувствительности прямой кишки к растяжению [10]. Основные причины вторичных хронических запоров обобщены в *табл. 1* [11, 12].

Важной с практической точки зрения является классификация первичных хронических запоров в зависимости от времени кишечного транзита на следующие патофизиологические варианты [1]:

- запор с нормальным транзитом (функциональный запор, синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров);
- запор с замедленным транзитом (мегаколон, связанный с болезнью Гиршпрунга, болезнью Чагаса, синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, идиопатический мегаколон);

- запор с нарушением акта дефекации (диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки, ректоцеле).

В клинической практике наиболее часто встречаются первичные хронические запоры с нормальным транзитом, а именно функциональный запор (ФЗ) и синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-З) [13, 14]. Основным клиническим признаком СРК-З, позволяющим отличить его от ФЗ, является наличие рецидивирующей абдоминальной боли, по меньшей мере 1 раз в неделю, которая связана с дефекацией, изменением частоты стула и/или формы кала [15, 16]. Диагностические критерии ФЗ и СРК-З представлены в *табл. 2* [9].

Таблица 1. Основные причины вторичных хронических запоров

Table 1. Primary causes of secondary chronic constipation

Группа причин	Основные причины
Особенности питания и уровень физической активности	Низкое содержание в рационе клетчатки и жидкости, употребление термически обработанной пищи, нарушение ритма питания (прием пищи 1–2 раза в день), гиподинамия, постельный режим
Эндокринные и системные заболевания	Сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения электролитного обмена (гиперкальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия), заболевания надпочечников, уремия, склеродермия, дерматомиозит
Механические причины	Колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, анальная трещина, стриктуры, сдавление снаружи, мегаколон
Психические расстройства	Депрессия, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, анорексия, когнитивные нарушения
Неврологические заболевания	Автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, травма или опухоль спинного мозга, рассеянный склероз, острое нарушение мозгового кровообращения
Прием лекарственных препаратов	Антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, антихолинергические препараты, препараты железа, препараты кальция, висмута трикалия дицитрат, бета-адреноблокаторы и др.

Важно подчеркнуть, что перед постановкой диагноза ФЗ или СРК-З следует исключить все вторичные причины хронического запора. С этой целью рекомендован тщательный сбор жалоб, включая частоту актов дефекации и ее качество (необходимость натуживания, чувство неполного опорожнения, необходимость использования дополнительных манипуляций), форму кала по Бристольской шкале, длительность и выраженность запора, возможные триггеры (стресс, смена обстановки и привычного питания, длительный перелет и т. д.), применяемую ранее терапию для коррекции стула и ее эффект, наличие других симптомов (абдоминальная боль, вздутие живота, тенезмы и др.), перенесенные в прошлом и имеющиеся на данный момент сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза. Кроме того, обязательно уточняются особенности режима питания, диетические предпочтения, уровень физической активности, прием всех лекарственных препаратов и биологически активных добавок. Особое внимание при первичном контакте следует обратить на исключение так называемых симптомов тревоги, которые могут свидетельствовать о наличии серьезного органического заболевания и требуют детальной оценки. К таковым относятся дебют в возрасте старше 50 лет, немотивированное снижение массы тела более чем на 10% от исходной в течение последних 3 мес., отягощенный наследственный анамнез по колоректальному раку, воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии, стойкий или прогрессирующий характер симптомов, наличие выраженной абдоминальной боли, в том числе в ночные часы, лихорадка, наличие крови в кале, изменения в общеклинических анализах (анемия, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов и др.).

Всем пациентам с хроническим запором проводится стандартный физикальный осмотр, включая пальпацию живота и пальцевое ректальное исследование. При первичном хроническом запоре живот при пальпации, как правило, безболезненный, может отмечаться легкий дискомфорт, часто выявляется вздутие кишечника. Особое внимание следует уделять наличию лимфаденопатии

Таблица 2. Диагностические критерии наиболее часто встречающихся функциональных расстройств кишечника, сопровождающихся первичным хроническим запором

Table 2. Diagnostic criteria for the most common functional bowel disorders accompanied by primary chronic constipation

Синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора	Функциональный запор
Рецидивирующая боль в животе, в среднем ≥1 дня в неделю, связанная с 2 или более из следующих критериев: • дефекация; • изменение частоты стула; • изменение формы (внешнего вида) кала Диагностические критерии подтипов СРК основаны на преобладающей форме кала в дни, когда наблюдалось хотя бы одно ненормальное опорожнение кишечника. СРК-З: более четверти (25%) дефекаций с типом 1 или 2 по Бристольской шкале и менее четверти (25%) дефекаций с типом 6 или 7	1. Наличие 2 или более из следующих критериев: • натуживание при более чем ¼ (25%) дефекаций; • комковатый или твердый кал (тип 1–2 по Бристольской шкале) при более чем ¼ (25%) дефекаций; • ощущение неполного опорожнения кишечника при более чем ¼ (25%) дефекаций; • ощущение аноректальной обструкции/блокады при более чем ¼ (25%) дефекаций; • мануальные манипуляции для облегчения при более чем ¼ (25%) дефекаций (например, пальцевое опорожнение, поддержка тазового дна); • менее 3 спонтанных дефекаций в неделю 2. Жидкий стул редко наблюдается без использования слабительных средств 3. Недостаточность критериев для диагностики СРК-З
Длительность симптомов не менее 3 мес. при общей продолжительности наблюдения не менее 6 мес.	

Примечание. СРК – синдром разраженного кишечника; СРК-З – синдром разраженного кишечника с преобладанием запора.

и пальпируемых образований в брюшной полости, которые могут быть механическим препятствием для продвижения кишечного содержимого. При осмотре аноректальной области возможно обнаружение трещин, свищевых ходов, геморроидальных узлов. Пальцевое ректальное исследование необходимо для выявления парадоксального сокращения лобково-прямокишечной мышцы, дисфункции или опущения мышц тазового дна, ректоцеле, стриктур и других патологических изменений прямой кишки [17, 18].

Перечень минимально необходимого лабораторно-инструментального обследования у пациента с запором, согласно соответствующим клиническим рекомендациям Минздрава России, включает общий анализ крови и колоноскопию при наличии симптомов тревоги, а при подозрении на наличие функциональных расстройств дефекации или замедленного кишечного транзита проведение теста изгнания баллона, аноректальной манометрии, электромиографии анального сфинктера и мышц тазового дна, а также рентген-контроля прохождения контраста по толстой кишке и проктографии соответственно [19]. Одновременно с этим для исключения вторичных причин хронического запора объем лабораторно-инструментального обследования может быть значительно расширен. Важно подчеркнуть, что инструментальные методы исследования, позволяющие оценить скорость кишечного транзита и исключить функциональные расстройства дефекации, как правило, дорогостоящие, технически сложные и ограниченно доступны в реальной клинической практике, поэтому проводятся только в специализированных гастроэнтерологических или колопроктологических центрах у пациентов с рефрактерным к модификации образа жизни и проводимой консервативной терапии хроническим запором.

Подход к курации больного с первичным хроническим запором должен быть комплексным и в ряде случаев может потребовать участия смежных специалистов – диетологов, психотерапевтов, хирургов. Модификация образа жизни относится к методам первой линии терапии и может играть ключевую роль в коррекции первичного хронического запора [17, 20].

Пациентам следует давать простые и понятные советы, которые можно легко реализовать в повседневной жизни. Целесообразно проинформировать о важности соблюдения режима питания, исключения пропуска приемов пищи, особенно завтрака [21]. Усиление моторики толстой кишки в ответ на растяжение желудка (гастроколитический рефлекс) потенцирует эффект ортоколитического рефлекса, заключающегося в стимуляции кишечной моторики при переходе в вертикальное положение, что в конечном итоге способствует распространению высокоамплитудных перистальтических волн по направлению к дистальным отделам кишечника и осуществлению физиологического процесса дефекации в утренние часы [22, 23]. Рекомендуется не игнорировать позывы к дефекации и не откладывать опорожнение кишечника, поскольку это может приводить к привычному подавлению моторной активности и снижению чувствительности рецепторов прямой кишки и мышц тазового дна к стимулам для эвакуации кишечного содержимого [21].

Хорошо известно, что для поддержания нормальной активности толстой кишки необходимо обеспечить организм достаточным количеством пищевых волокон. Считается, что суточное потребление клетчатки для взрослых женщин должно составлять около 25 г, для мужчин – 38 г, для детей – 19–25 г. К сожалению, большинство современных людей потребляют менее половины количества рекомендуемой клетчатки [24, 25]. Вместе с тем более высокое потребление клетчатки (≥50 г/сут) не является оправданным, а, напротив, чаще связано с ухудшением самочувствия пациента, поскольку вызывает вздутие живота и абдоминальную боль [26, 27]. При невозможности обеспечения достаточного количества клетчатки с пищевыми продуктами рекомендовано дополнительное ее назначение в составе биологически активных добавок или обогащенных функциональных продуктов питания. Наиболее эффективными пищевыми волокнами в отношении нормализации стула являются псиллиум и инулин [28]. Пищевые волокна следует употреблять отдельно или добавлять в приготовленные блюда (каши, супы), однако важно помнить, что обогащение ими рациона должно быть медленным, доза увеличивается постепенно и подбирается индивидуально, чтобы избежать или уменьшить такие симптомы, как вздутие живота и абдоминальная боль. Благоприятное действие пищи на кишечную моторику обусловлено не только содержанием в ней пищевых волокон, но и наличием других веществ (например, полифенолов, сорбита и т. д.) [25, 28]. В частности, в целом ряде рандомизированных клинических исследований показана эффективность и хорошая переносимость употребления плодов киви в отношении нормализации стула по сравнению с другими продуктами питания, пищевыми волокнами и осмотическими слабительными [30, 31]. Авторы данных работ выдвинули гипотезу о потенциальной роли цистеиновой протеазы актинидина в составе киви как регулятора моторики пищеварительного тракта. Предполагается, что актинидин расщепляет белок кивеллин на KiTH и кисспер, последний представляет собой анионный, богатый цистеином пептид из 39 остатков, действующий как активатор ионных каналов и модулятор моторики кишечника [32]. Помимо актинидина в киви, аналогичные цистеиновые протеазы, которые могут быть эффективны при хроническом запоре, обнаружены также в ананасе (бромелайн), папайе (папаин) и инжире (фицин) [33].

Особое внимание при коррекции рациона питания следует уделять пациентам с СРК-З, которые нередко сами или по рекомендации специалистов соблюдают диету с низким содержанием FODMAP (ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы) с целью облегчения симптомов своего заболевания [34, 35]. Данный диетический подход, особенно на этапе ограничений, может существенно снизить потребление клетчатки, что ассоциировано со снижением кишечного транзита и усугублением запора. В связи с этим в ряде случаев подбор диеты пациентам с СРК-З целесообразно проводить с участием опытного диетолога.

В качестве еще одного компонента диетической коррекции при первичном хроническом запоре рассматривается адекватное потребление жидкости (1,5–2 л/день), хотя это и не основано на убедительных научных доказательствах [26]. Вместе с тем достаточное потребление жидкости необходимо для реализации осмотического эффекта пищевых волокон, при этом дополнительное увеличение количества потребляемой жидкости (более 2–2,5 л/день) не ассоциировано с усилением слабительного эффекта.

Важное значение для нормализации кишечной моторики имеет поддержание оптимального уровня физической активности, поскольку показано, что регулярные занятия спортом связаны с сокращением времени прохождения содержимого по кишечнику, снижением тяжести запоров и улучшением качества жизни пациентов [36, 37].

При отсутствии эффекта от мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни, целесообразно перейти к медикаментозной терапии. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению хронического запора, в качестве препаратов первой линии рассматриваются осмотические слабительные (макрогол, лактулоза, лактитол), при неполном ответе возможно назначение стимулирующих слабительных средств (натрия пикосульфат, бисакодил, антрахиноны) на период не более 2 нед., а при рефрактерности к терапии вышеуказанными слабительными средствами – прокинетика из группы агонистов 5HT4-рецепторов (прукалоприд) [19].

Одним из препаратов, относящихся к группе стимулирующих слабительных средств, которые обычно используются для достижения быстрого эффекта, относится натрия пикосульфат (Регулакс® Пикосульфат). Механизм действия препарата основан на том, что, попадая в толстую кишку, натрия пикосульфат под действием деацетилаз слизистой оболочки и бактериальных десульфатаз преобразуется в активный метаболит бис-(р-гидроксифенил)-пиридил-2-метан, обладающий выраженным антиабсорбтивным и секреторным действием, а также являющийся мощным стимулятором высокоамплитудных кишечных сокращений [1]. Эффективность и безопасность применения натрия пикосульфата в дозе 10 мг/день на протяжении 4 нед. в отношении нормализации стула и повышения качества жизни у пациентов с ФЗ подтверждены результатами мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, данными систематических обзоров и метаанализа [38–40]. Одновременно с этим имеющиеся опасения по поводу безопасности стимулирующих слабительных, основанные на единичных наблюдениях, датированных серединой прошлого века, и отсутствие хорошо спланированных современных исследований лимитируют их широкое назначение в клинической практике, особенно на длительный период [1]. Как правило, стимулирующие слабительные рекомендуются к использованию коротким курсом или в режиме по требованию. Однако опубликованный в 2024 г. систематический обзор 43 исследований по применению стимулирующих слабительных продемонстрировал отсутствие убедительных доказательств их вредного воздействия на толстую кишку и обозначил необходимость критического пересмотра преимуществ и недостатков препаратов данной группы в лечении пациентов с хроническим запором, в том числе при длительном применении [41]. В частности, не установлено наличие каких-либо морфологических изменений в нейронах энтеральной нервной системы или гладкомышечных клетках кишечника, а также повышенного риска рака толстой кишки на фоне длительного приема натрия пикосульфата у людей. Авторы подчеркивают, что в отчетах о негативном влиянии стимулирующих слабительных не учитывались такие важные факторы, как возраст и сопутствующие заболевания, тогда как ни в одном из проанализированных контролируемых проспективных исследований подобная связь не была подтверждена. Кроме того, установлено, что активный метаболит натрия пикосульфата бис-(р-гидроксифенил)-пиридил-2-метан работает локально на уровне толстой кишки, практически не поступая в системный кровоток, а следовательно, не может приводить к развитию зависимости или необходимости увеличения дозы для достижения слабительного эффекта независимо от длительности применения препарата [42–44]. Безусловно, для подтверждения данных фактов требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Представляем собственный опыт применения натрия пикосульфата (Регулакс® Пикосульфат) в составе комбинированной терапии у пациентки с ФЗ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 34 года, обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на редкие и затрудненные акты дефекации, которые происходят не чаще 2–3 раз в неделю. Стул плотный и комковатый, иногда испытывает трудности при дефекации (дополнительно натуживается). Также отмечает чувство неполного опорожнения кишечника после акта дефекации, вздутие живота. В течение последнего года аппетит сохранен, вес стабильный, наличие патологических примесей в кале отрицает.

Из *анамнеза заболевания* известно, что запор беспокоит на протяжении 3 лет, связывает с нерегулярным питанием, невозможностью принимать пищу в одно и то же время, ограничением в рационе овощей и фруктов в связи с тем, что их употребление провоцирует вздутие живота, частыми командировками и стрессами на работе. Нарушение дефекации возникало постепенно, ранее твердый комковатый кал (тип 1–2 по Бристольской шкале) беспокоил периодически, чаще в командировках при изменении часового пояса, после ночных перелетов и изменения рациона питания, стул нормализовывался на фоне коррекции диеты и дополнительного потребления пищевых волокон (псиллиум, гуаровая камедь). За медицинской помощью не обращалась, обследований не проходила. В последние 6 мес. отметила уменьшение частоты стула (до 1–2 раз в неделю), появилось чувство неполного опорожнения кишечника на фоне потребления пищевых волокон без должного эффекта и усиление вздутия живота. Изменение интенсивности симптомов связывает

со сменой места работы и увеличением в результате этого психоэмоциональных нагрузок. По совету знакомых в течение месяца перед обращением принимала макрогол, на фоне чего увеличилась частота стула до 2–3 раз в неделю, однако сохраняются вздутие живота, необходимость натуживания, чувство неполного опорожнения кишечника, кал типа 1–2 по Бристольской шкале. Из-за нарушения работы кишечника стала ощущать усталость, раздражительность, вынуждена была дополнительно ограничить себя в питании и повседневной активности.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез отрицает. Гемотрансфузий, операций не проводилось. У бабушки по материнской линии колоректальный рак. Аллергологический анамнез не отягощен. Употребление наркотических веществ, алкогольных напитков отрицает, не курит. Хронические заболевания отрицает, никакие лекарственные препараты и биологически активные добавки не принимает.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожный покров обычного цвета, умеренно влажный, чистый. Видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа 0-й степени по ВОЗ. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений –17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, без патологических шумов. Отеков нет. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, умеренного наполнения и напряжения, с частотой 76 уд/мин. При пальпации живот безболезненный, урчание по ходу кишечника, при глубокой пальпации чувствительный по ходу толстой кишки, преимущественно слева. Кишечник вздут. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мерфи, Кера отрицательные. Поджелудочная железа, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. При пальцевом ректальном исследовании – тонус сфинктера нормальный, каловые массы в прямой кишке плотные, без патологических примесей.

На основании сбора жалоб, анамнеза и объективного осмотра пациентке выставлен *предварительный диагноз* «синдром хронического запора», рекомендовано дообследование для исключения органической патологии, а также вторичных причин запора.

При дообследовании: общий анализ крови, биохимический анализ крови без изменений, гормоны щитовидной железы в пределах нормы, показатели электролитного обмена (калий, магний, кальций) в пределах нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза – без структурных изменений. Ввиду того, что у пациентки отягощен наследственный анамнез по колоректальному раку, что является симптомом тревоги, было рекомендовано выполнение колоноскопии. При эндоскопическом исследовании органической патологии не обнаружено.

На основании анализа результатов проведенного обследования пациентке выставлен клинический диагноз ФЗ.

Пациентке рекомендована коррекция режима и рациона питания с обеспечением потребления достаточного количества пищевых волокон и жидкости, оптимального уровня физической активности, нормализация режима труда и отдыха.

В связи с сохранением запора на фоне приема осмотических слабительных (макрогол 4000 по 1 пакетику 2 раза в день) пациентке дополнительно рекомендован прием стимулирующего слабительного натрия пикосульфата (Регулакс® Пикосульфат) внутрь перед сном по 14 капель (что соответствует 5 мг натрия пикосульфата) на 10 дней с последующим переходом на прием осмотических слабительных – 1 пакетик вечером.

На контрольном визите через 2 нед. пациентка отмечает улучшение симптомов: частота стула – до 4–5 раз в неделю, консистенция кала – тип 3–4 по Бристольской шкале, уменьшение вздутия живота. Чувство неполного опорожнения кишечника не беспокоит в течение последней недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический запор – широко распространенное гетерогенное расстройство, формирование которого может быть связано с множеством этиологических факторов, а также с вовлечением различных патофизиологических механизмов. Несмотря на то, что в клинической практике чаще всего встречаются первичные хронические запоры с нормальным кишечным транзитом, в каждом случае при курации пациента необходимо исключение всех других возможных причин развития нарушений стула, для чего рекомендовано проведение тщательного сбора жалоб, динамики их развития, анамнеза жизни, включая наследственную предрасположенность и прием лекарственных препаратов, а также оценки симптомов тревоги и назначение с учетом этого необходимого объема лабораторно-инструментальных методов обследования. Лечение первичного хронического запора в обязательном порядке должно включать модификацию образа жизни, прежде всего диеты и уровня физической активности, а при отсутствии эффекта – медикаментозную коррекцию. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по ведению пациентов с запором, подбор слабительных препаратов осуществляется последовательно в зависимости от получаемого ответа: осмотические слабительные (макрогол, лактулоза, лактитол) в качестве средств первой линии, далее при сохранении симптомов возможно курсовое назначение стимулирующих слабительных (натрия пикосульфат, бисакодил, антрахиноны) и прокинетика из группы агонистов 5HT4-рецепторов (прукалоприд). Одним из представителей препаратов стимулирующего действия, показавшим свою эффективность и безопасность в лечении хронических запоров, может рассматриваться натрия пикосульфат (Регулакс® Пикосульфат).

Поступила / Received 15.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

1. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232–1249.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034.
2. Barberio B, Judge C, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):638–648. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00111-4.
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156:254–272.e11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063.
4. 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.
5. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Черёмушкин СВ, Андреев ДН. *Хронический запор с позиций современной медицины: пособие для врачей*. М.: Прима Принт; 2020. 40 с. Режим доступа: https://zacofalk.ru/files/662293e265b915e8879248a89c4c64181640635717.pdf.
6. Dimidi E, Cox C, Grant R, Scott SM, Whelan K. Perceptions of Constipation Among the General Public and People With Constipation Differ Strikingly From Those of General and Specialist Doctors and the Rome IV Criteria. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1116–1129. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000267.
7. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920–924. https://doi.org/10.3109/00365529709011203.
8. Sayuk GS, Yu QT, Shy C. Management of Constipation in Hospitalized Patients. *J Clin Med*. 2023;12(19):6148. https://doi.org/10.3390/jcm12196148.
9. 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.
10. Sharma A, Rao SSC, Kearns K, Orleck KD, Waldman SA. Review article: diagnosis, management and patient perspectives of the spectrum of constipation disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(12):1250–1267. https://doi.org/10.1111/apt.16369.
11. Milosavljevic T, Popovic DD, Mijac DD, Milovanovic T, Krstic S, Krstic MN. Chronic Constipation: Gastroenterohepatologist's Approach. *Dig Dis*. 2022;40(2):175–180. https://doi.org/10.1159/000516976.
12. Jani B, Marsicano E. Constipation: Evaluation and Management. *Mo Med*. 2018;115(3):236–240. Available at: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6140151/.
13. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014.
14. Siah KT, Wong RK, Whitehead WE. Chronic Constipation and Constipation-Predominant IBS: Separate and Distinct Disorders or a Spectrum of Disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(3):171–178. Available at: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4872845/.
15. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031.
16. Wong MYW, Hebbard G, Gibson PR, Burgell RE. Chronic constipation and abdominal pain: Independent or closely interrelated symptoms? *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(8):1294–1301. https://doi.org/10.1111/jgh.14970.
17. Alavi K, Thorsen AJ, Fang SH, Burgess PL, Trevisani G, Lightner AL et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Constipation. *Dis Colon Rectum*. 2024;67(10):1244–1257. https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000003430.
18. Bunni J, Laugharne MJ. Pathophysiological basis, clinical assessment, investigation and management of patients with obstruction defecation syndrome. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):75. https://doi.org/10.1007/s00423-023-02755-1.
19. 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/view-cr/274_3.
20. Hojo M, Shibuya T, Nagahara A. Management of Chronic Constipation: A Comprehensive Review. *Intern Med*. 2025;64(1):7–15. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2867-23.
21. Akyüz F, Çelebi A, Doğan İ, Erzin Y, Kav T, Soytürk M et al. Functional Bowel Disorder Management in Routine Practice with Tips for Hot Topics: Expert Opinion Review. *Turk J Gastroenterol*. 2024;35(6):423–439. Available at: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11232060/.
22. Schiller LR. Nutrients and constipation: Cause or cure? *Pract Gastroenetrol*. 2008;32(4):43–46, 48–49. Available at: https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2015/11/SchillerArticle-April-08.pdf.
23. Deiteren A, Camilleri M, Burton D, McKinzie S, Rao A, Zinsmeister AR. Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):384–391. https://doi.org/10.1007/s10620-009-1041-8.
24. Stephen AM, Champ MM, Cloran SJ, Fleith M, van Lieshout L, Mejborn H, Burley VJ. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev*. 2017;30(2):149–190. https://doi.org/10.1017/S095442241700004X.
25. Bulsiewicz WJ. The Importance of Dietary Fiber for Metabolic Health. *Am J Lifestyle Med*. 2023;17(5):639–648. https://doi.org/10.1177/15598276231167778.
26. Bellini M, Tonarelli S, Barracca F, Rettura F, Pancetti A, Ceccarelli L et al. Chronic Constipation: Is a Nutritional Approach Reasonable? *Nutrients*. 2021;13(10):3386. https://doi.org/10.3390/nu13103386.
27. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(2):117–131. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30324-3.
28. van der Schoot A, Drysdale C, Whelan K, Dimidi E. The Effect of Fiber Supplementation on Chronic Constipation in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(4):953–969. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac184.
29. Fathallah N, Bouchard D, de Parades V. Diet and lifestyle rules in chronic constipation in adults: From fantasy to reality… *Presse Med*. 2017;46(1):23–30. (In French) https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.03.019.
30. Eady SL, Wallace AJ, Butts CA, Hedderley D, Drummond L, Ansell J, Gearry RB. The effect of 'Zesy002' kiwifruit (*Actinidia chinensis* var. *chinensis*) on gut health function: a randomised cross-over clinical trial. *J Nutr Sci*. 2019;8:e18. https://doi.org/10.1017/jns.2019.14.
31. Chey SW, Chey WD, Jackson K, Eswaran S. Exploratory Comparative Effectiveness Trial of Green Kiwifruit, Psyllium, or Prunes in US Patients With Chronic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1304–1312. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001149.
32. Bayer SB, Gearry RB, Drummond LN. Putative mechanisms of kiwifruit on maintenance of normal gastrointestinal function. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(14):2432–2452. https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1327841.
33. Richardson DP, Ansell J, Drummond LN. The nutritional and health attributes of kiwifruit: a review. *Eur J Nutr*. 2018;57(8):2659–2676. https://doi.org/10.1007/s00394-018-1627-z.
34. Jayasinghe M, Karunanayake V, Mohtashim A, Caldera D, Mendis P, Prathiraja O et al. The Role of Diet in the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(2):e54244. https://doi.org/10.7759/cureus.54244.
35. Galica AN, Galica R, Dumitrașcu DL. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome. *J Med Life*. 2022;15(2):174–179. https://doi.org/10.25122/jml-2022-0028.
36. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13762. https://doi.org/10.1111/nmo.13762.
37. Severo JS, Silva ACAD, Santos BLBD, Reinaldo TS, Oliveira AM, Lima RSP et al. Physical Exercise as a Therapeutic Approach in Gastrointestinal Diseases. *J Clin Med*. 2025;14(5):1708. https://doi.org/10.3390/jcm14051708.
38. 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.
39. Rao SSC, Brenner DM. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1156–1181 https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001222.
40. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):831–844. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30246-8.
41. Whorwell P, Lange R, Scarpignato C. Review article: do stimulant laxatives damage the gut? A critical analysis of current knowledge. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024;17:17562848241249664. https://doi.org/10.1177/17562848241249664.
42. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(10):e14123. https://doi.org/10.1111/nmo.14123.
43. Bouchoucha M, Amand C, De Fer BB, Lange R. A Retrospective Real-World Observational Study Assessing the Evolution of Bisacodyl Prescriptions in Patients with Constipation During Long-Term Treatment. *Drugs Real World Outcomes*. 2023;10(2):249–261. https://doi.org/10.1007/s40801-023-00354-6.
44. Corsetti M, Lacerda A, Patel K, Aran A. Are all stimulant laxatives the same? A comparative perspective on bisacodyl, sodium picosulfate (SPS) and senna. *EFSM*. 2024;4:240040. Available at: https://www.efsm.online/int_en/article-overview/101/2024/are-all-stimulant-laxatives-the-same-a-comparative-perspective-on-bisacodyl-sodium-picosulfate-sps-and-senna.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Гаус Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gaus_olga@bk.ru
Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Гавриленко Дарья Александровна, ординатор 2-го года обучения по специальности «терапия» кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; gavrilenko_darya17@bk.ru

Information about the authors:

Olga V. Gaus, D. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; gaus_olga@bk.ru
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Darya A. Gavrilenko, 2nd year Resident in the Specialty "Therapy" of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; gavrilenko_darya17@bk.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-243

Оригинальная статья / Original article

Особенности изменений минеральной плотности костной ткани у пациентов молодого возраста с воспалительными заболеваниями кишечника

Д.И. Абдулганиева[1,2]✉, diana_s@mail.ru, **Э.Р. Мясоутова[1,2], Н.Г. Шамсутдинова[1], Л.М. Купкенова[1,2], А.Х. Одинцова[2], А.Ю. Хасаншина[2], Н.А. Черемина[2], Л.Р. Садыкова[2]**

[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

[2] Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические рецидивирующие состояния с поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и возможными местными и системными осложнениями. Частота встречаемости остеопороза (ОП) у пациентов с ВЗК, по данным различных исследований, очень вариабельна.

Цель. Изучить изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и параметров костного ремоделирования у пациентов молодого возраста с ВЗК для ранней диагностики изменений костной ткани.

Материалы и методы. В исследование были включены 123 пациента с верифицированными диагнозами ЯК (n = 70) и БК (n = 53), наблюдавшихся в ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» с марта 2023 г. по декабрь 2024 г. Всем пациентам проведен сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование. Оценивались маркеры костного метаболизма и его регуляторов: остеокальцин (нг/мл), Beta-Cross Laps (нг/мл), P1NP (нг/мл), оценка уровня витамина D (нг/мл). Для диагностики ОП всем была выполнена оценка МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты. Из 123 пациентов молодого возраста с ВЗК у 13,8% (17 пациентов) уже было выявлено снижение костной массы ниже возрастной нормы по данным показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. При оценке параметров костного ремоделирования были выявлены изменения у 31% (39 пациентов), уровень витамина D снижен у всех пациентов в исследовании.

Выводы. Среди 123 обследованных молодых пациентов с ВЗК у 13,8% (17) выявлено снижение костной массы ниже возрастной нормы, причем параметры костного ремоделирования были изменены у большего числа пациентов (31%), витамин D снижен у всех пациентов с ВЗК. На уменьшение Z-критерия, а соответственно, и на снижение МПКТ достоверно влияют наличие умеренной и выраженной активности ВЗК, низкий индекс массы тела, наличие системных глюкокортикоидов в протоколе лечения ВЗК, а также острое течение ЯК и наличие илеоколита при БК.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, костное ремоделирование, остеопороз, остеопения, снижение минеральной плотности костной ткани, факторы риска

Для цитирования: Абдулганиева ДИ, Мясоутова ЭР, Шамсутдинова НГ, Купкенова ЛМ, Одинцова АХ, Хасаншина АЮ, Черемина НА, Садыкова ЛР. Особенности изменений минеральной плотности костной ткани у пациентов молодого возраста с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский совет*. 2025;19(8):170–177. https://doi.org/10.21518/ms2025-243.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of changes in bone mineral density in young patients with inflammatory bowel diseases

Diana I. Abdulganieva[1,2]✉, diana_s@mail.ru, **Elvina R. Myasoutova[1,2], Nailya G. Shamsutdinova[1], Luciya M. Kupkenova[1,2], Alfiya Kh. Odintsova[2], Alina Yu. Khasanshina[2], Natalya A. Cheremina[2], Leyla R. Sadykova[2]**

[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

[2] Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia

Abstract

Introduction. Inflammatory bowel diseases (IBD) including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic relapsing conditions with gastrointestinal mucosa injuries and potential local and systemic complications. The incidence of osteoporosis (OP) in patients with IBD is very variable according to data from different studies.

Aim. To evaluate changes in bone mineral density (BMD) and bone remodelling parameters in young patients with IBD for early detection of changes in the bone tissue.

Materials and methods. The study included 123 patients with verified diagnoses of UC (n = 70) and CD (n = 53), who were observed at the State Autonomous Healthcare Institution - Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan from March 2023 to December 2024. All patients underwent a detailed clinical history and physical examination.

© Абдулганиева ДИ, Мясоутова ЭР, Шамсутдинова НГ, Купкенова ЛМ, Одинцова АХ, Хасаншина АЮ и др., 2025

Bone metabolism and its regulators such as osteocalcin (ng/ml), Beta-Cross Laps (ng/ml), P1NP (ng/ml), and vitamin D levels (ng/ml) were assessed. All patients underwent measurements of BMD using dual-energy X-ray absorptiometry to detect OP.
Results. Of 123 young patients with IBD, 13.8% (17 patients) had bone mass below age-matched reference values based on dual-energy X-ray absorptiometry findings. Bone remodelling parameters assessment revealed changes in 31% (39 patients), and decrease in vitamin D levels in all patients of the study.
Conclusions. Of 123 young patients with IBD examined, 13.8% (17) of patients had bone mass below age-matched reference values. The bone remodelling parameters were changed in a larger percentage of patients (31%). All patients with IBD had low vitamin D levels. The presence of moderate and severe IBD, low body mass index, systemic glucocorticoids in the IBD treatment protocol, as well as acute course of UC and presence of ileocolitis in CD significantly contribute to the decrease in Z-scores, and accordingly, the decrease in BMD.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, bone remodeling, osteoporosis, osteopenia, decreased bone mineral density, risk factors

For citation: Abdulganieva DI, Myasoutova ER, Shamsutdinova NG, Kupkenova LM, Odintsova AKh, Khasanshina AYu, Cheremina NA, Sadykova LR. Features of changes in bone mineral density in young patients with inflammatory bowel diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):170–177. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-243.

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

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические рецидивирующие состояния с неясной этиологией, характеризующиеся иммунным воспалением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и возможными местными и системными осложнениями [1, 2].

Частота встречаемости остеопении и остеопороза (ОП) у пациентов с ВЗК варьирует от 22 до 77% и от 17 до 41% соответственно, что связано с очень гетерогенными выборками пациентов с ВЗК [3]. В исследовании K.M. Shirazi et al., проведенном среди более молодых пациентов с ВЗК (средний возраст 35,6 ± 13,84 года), у 74,4% пациентов было обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ): у 50,3% – остеопения, у 24,1% – ОП [3–7]. Исследование C.N. Bernstein et al. показало, что распространенность переломов у пациентов с ВЗК на 40% выше по сравнению с общей популяцией [8].

Патогенез потери костной массы у пациентов с ВЗК является многофакторным. Основными факторами развития ОП при ВЗК являются возраст, применение глюкокортикоидов (ГКС), недостаточное питание (мальнутриция), низкая масса тела, мальабсорбция, в том числе витамина D и кальция, иммобилизация, хроническое воспаление высокой активности, приводящее к дисбалансу в системе RANK/RANKL/OPG, курение [3, 9–11]. Но основными и наиболее значимыми факторами снижения МПКТ являются применение ГКС и выраженность воспаления [12–15].

Золотым стандартом диагностики ОП является денситометрия поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедренных костей с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) [16–19]. В клинической практике для диагностики снижения МПКТ могут использоваться биохимические маркеры костного ремоделирования: остеокальцин и P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) для оценки костеобразования, а также Beta-Cross Laps (С-концевые телопептиды коллагена 1-го типа) для оценки резорбции [20–23].

При изучении костных маркеров было показано, что у пациентов с ВЗК выявлены изменения костного метаболизма, характеризующиеся дисбалансом между процессами костеобразования и резорбции. Так, маркеры костеобразования демонстрировали вариабельные показатели в различных исследованиях: уровень остеокальцина колебался от 3,2 до 24,92 нг/мл в зависимости от длительности и активности заболевания, приема ГКС [24–27], а среднее значение P1NP в единичных исследованиях составило 53,8 нг/мл у пациентов с ВЗК со средним возрастом 34 (±12,67) года, достигая верхней границы нормы при сравнении с нормами в общей популяции. При этом маркер костной резорбции Beta-Cross Laps у пациентов с ВЗК в среднем составил 0,49 нг/мл, что свидетельствует о резорбции костной ткани [24]. Полученные данные отражают характерное для пациентов с ВЗК ускорение костного ремоделирования с преобладанием резорбтивных процессов, особенно на фоне терапии ГКС, что подчеркивает необходимость мониторинга костного метаболизма у данной категории пациентов.

Пациенты с ВЗК, особенно пациенты с БК, подвержены высокому риску дефицита витамина D: около 67,1% пациентов с ВЗК имели уровень витамина D ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л), а 14,8% имели уровень ниже 10 нг/мл (25 нмоль/л). Субоптимальные уровни наблюдались как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК, различий между ними не обнаружено [24, 28, 29].

Таким образом, для своевременной диагностики нарушений МПКТ у пациентов с ВЗК особую актуальность приобретает комплексный подход, включающий оценку сывороточных маркеров костного ремоделирования, определение уровня витамина D и проведение денситометрии.

Цель – изучить изменение МПКТ и параметров костного ремоделирования у пациентов молодого возраста с ВЗК для ранней диагностики изменений костной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 123 пациента с верифицированными диагнозами ЯК (n = 70) и БК (n = 53), наблюдавшихся в ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» с марта 2023 г. по декабрь 2024 г., из них 54 женщины и 68 мужчин, возраст 35 ± 6,34 года со средним возрастом дебюта заболевания 24,06 ± 7,24 года. Длительность заболевания составила 5 [2; 9,25] лет (*табл. 1*).

Легкая атака отмечалась у 40 (33,6%), среднетяжелая – у 64 (53,7%), тяжелая – у 15 (12,6%) пациентов с ВЗК. При ЯК тотальный колит встречался у 46 (65,7%) пациентов, левостороннее поражение – у 21 (30%), проктит – у 3 (4,3%); рецидивирующее течение ЯК наблюдалось у 53 (75,7%) пациентов, непрерывное течение – у 16 (22,9%), острое – у 1 (1,4%) пациента. У пациентов с БК локализация воспалительного процесса была следующей: терминальный илеит – у 10 (18,9%), колит – у 16 (30,2%), илеоколит – у 27 (50,9%).

Терапевтический подход к ведению ВЗК определялся характером течения ВЗК. В зависимости от этого основными применяемыми препаратами были: биологическая терапия и малые молекулы – 72 (58,5%) (инфликсимаб – 22 (30,6%), адалимумаб – 10 (13,9%), ведолизумаб – 11 (8,9%), устекинумаб 11 (8,9%), цертолизумаб – 10 (13,9%), тофацитиниб – 4 (5,6%), голимумаб – 2 (2,8%), упадацитиниб 1 (1,4%)), 5-АСК (сульфасалазин, месалазин) – 41 (33,3%), тиопурины (азатиоприн, 6-МР) – 40 (32,5%), системные ГКС – 38 (30,9%), а также сочетания этих препаратов. Пероральный прием ГКС ⩾ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 мес. (вне зависимости от давности) отмечен у 74 (60,2%) пациентов. Всем пациентам был проведен сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями БК и ЯК [1, 2]. Степень активности ЯК оценивалась согласно клиническим критериям Truelove – Witts. Степень активности БК определяли путем расчета индекса активности БК Беста – CDAI (Crohn's disease activity index). Оценивались маркеры костного метаболизма и его регуляторов: остеокальцин (нг/мл), Beta-Cross Laps (нг/мл), P1NP (нг/мл), всем пациентам проводилась оценка уровня витамина D (нг/мл). Референсные значения этих показателей зависели от пола и возраста пациента и варьировали в интервалах от 8 до 120 нг/мл для P1NP, от 14 до 70 нг/мл – для остеокальцина, от 0,118 до 0,967 нг/мл – для Beta-Cross Laps. Уровень витамина D считали нормальным при достижении сывороточной концентрации 30 нг/мл и больше. Для диагностики ОП всем была выполнена оценка МПК с помощью DXA в ПОП (L1-L4), шейке бедра на аппарате OsteoSyS DEXXUM T (Южная Корея).

Оценка результатов проводилась согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по ОП 2021 г. [16]. Поскольку в исследование были включены пациенты только до 45 лет, оценивался Z-критерий – стандартное отклонение (SD) выше или ниже среднего показателя МПКТ у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста. Снижение костной массы ниже возрастной нормы диагностировалось при уровне Z-критерия, равном -2,0 SD и менее. Помимо Z-критерия, были проанализированы и абсолютные значения МПКТ (г/см^2) и массы костной ткани (МКТ) (грамм) на уровне позвонков в ПОП, шейки правой и левой бедренных костей. У всех участников исследования были проанализированы модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ОП согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по ОП [16].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1–Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса – Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study

Характеристика пациентов		ВЗК (n = 123)	БК (n = 53)	ЯК (n = 70)
Пол	мужчины, n (%)	68	27	41
	женщины, n (%)	55	26	29
Возраст, лет		35 ± 6,34	30,19 ± 6,53	31 ± 5,47
ИМТ, кг/м^2		21,50 ± 3,73	22,83 ± 4,05	21,32 ± 4,25
Средний возраст дебюта ВЗК, лет		24,06 ± 7,24	23,75 ± 7,20	24,34 ± 7,49
Продолжительность симптомов ВЗК, лет		5 [2; 9,25]	5 [2; 9]	5 [2; 10]
Внекишечные проявления, n (%)		37 (30,1%)	21 (39,6%)	16 (22,9%)
Обострение ВЗК, n (%)		119	50 (94,3%)	69 (98,6%)
Ремиссия ВЗК, n (%)		4	3 (5,7%)	1 (1,4%)

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ИМТ – индекс массы тела.

которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей DXA у 123 пациентов с ВЗК выявил, что у 17 пациентов молодого возраста имеется снижение костной массы ниже возрастной нормы: Z-критерий – -2,44 ± 0,90 (*табл. 2*), у одного пациента с БК был перелом в анамнезе.

Таблица 2. Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии
Table 2. Dual-energy X-ray absorptiometry parameters

Показатели	ВЗК (n = 123)	Пациенты со сниженной МПК (n = 17)	Пациенты с нормальной МПК (n = 106)
Z-критерий ПОП (L1-L4)	-0,42 ± 1,27	-2,44 ± 0,90	-0,10 ± 1,00
МПК ПОП (L1-L4) (г/см^2)	1,15 ± 0,16	0,90 ± 0,11	1,19 ± 0,12
МКТ ПОП (L1-L4) (г)	68,06 ± 14,00	52,61 ± 10,19	70,54 ± 12,92
Z-критерий шейки ЛБК	-0,14 ± 1,19	-1,36 ± 0,84	0,06 ± 1,12
МПК шейки ЛБК (г/см^2)	1,00 ± 0,15	0,82 ± 0,13	1,03 ± 0,16
МКТ шейки ЛБК (г)	26,45 ± 4,86	21,15 ± 4,56	27,31 ± 4,35
Z-критерий шейки ПБК	-0,18 ± 1,14	-1,38 ± 1,01	0,01 ± 1,04
МПК шейки ПБК (г/см^2)	0,98 ± 0,16	0,81 ± 0,15	1,03 ± 0,14
МКТ шейки ПБК (г)	26,27 ± 5,11	19,68 [17,09; 24,30]	27,09 ± 4,52

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; МПК – минеральная плотность костной ткани; ПОП – поясничный отдел позвоночника; МКТ – масса костной ткани; ЛБК – левая бедренная кость; ПБК – правая бедренная кость.

При оценке параметров костного ремоделирования выявлены изменения у большего количества пациентов – 39 (31%), при этом все три маркера были изменены у 1 пациента, одновременное повышение Beta-Cross Laps и P1NP было выявлено у 3 пациентов, изолированное повышение Beta-Cross Laps – у 11 пациентов, изолированное повышение P1NP – у 24 пациентов; уровень витамина D был снижен у всех пациентов в исследовании (*табл. 3*).

При анализе клинических характеристик у пациентов со сниженной МПКТ (Z-критерий менее -2) и у пациентов с нормальной МПКТ выявлены достоверные отличия по наличию низкого индекса массы тела (ИМТ) и приема ГКС. В группе пациентов со сниженной МКТ при оценке связи Z-критерия на уровне ПОП (L1-L4) и ИМТ (кг/м^2) была установлена прямая связь умеренной тесноты ($\rho = 0,476$). Наблюдаемая зависимость Z-критерия от ИМТ (кг/м^2) описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ПОП (L1-L4) Z}} = 0,1 \times X_{\text{ИМТ (кг/м2)}} - 4,46.$$

Т.е. при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличения Z-критерия на 0,1 (*рисунок*).

При анализе выраженности отклонения МПКТ от среднего показателя здоровых мужчин и женщин такого же возраста (Z-критерий) в зависимости от различных факторов выявлено, что при остром течении ЯК Z-критерий достоверно меньше, чем при хроническом непрерывном и хроническом рецидивирующем вариантах течения. Также при оценке влияния локализации воспаления при БК выявлено, что минимальные значения Z-критерия наблюдались при наличии илеоколита, максимальные – при илеите. При оценке влияния активности ВЗК выявлено, что наименьший Z-критерий определялся при выраженной и умеренной активности, а наибольший – при минимальной. Также при оценке влияния наличия в лечении перорального приема ГКС ⩾ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 мес. и недостаточной физической активности (<150 мин в неделю) на показатель Z-критерия выявлено, что оба фактора были связаны с более низкими значениями Z-критерия (*табл. 4*).

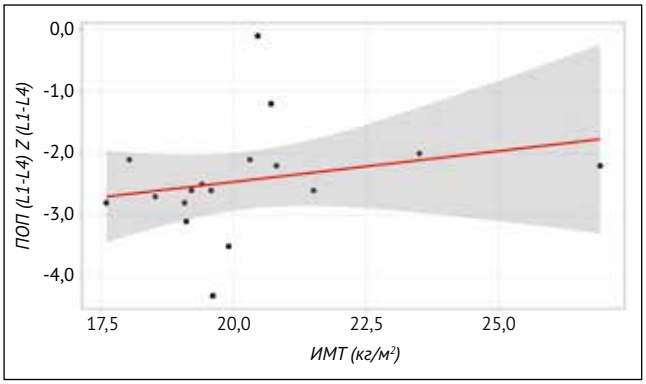
Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОП, у молодых и здоровых пациентов мы ориентируемся на значение Z-критерия по данным денситометрии. Насколько такой подход может быть экстраполирован на пациентов молодого возраста с большим количеством факторов риска снижения МПКТ, неясно. Поэтому с помощью метода линейной регрессии выполнена оценка зависимости МКТ шейки ПБК от различных факторов. Была получена достоверная связь с низким ИМТ

Таблица 3. Показатели маркеров костного метаболизма
Table 3. Levels of bone metabolism markers

Показатели	ВЗК (n = 123)	БК (n = 53)	ЯК (n = 70)	Пациенты со сниженной МПК (n = 17)	Пациенты с нормальной МПК (n = 106)
Остеокальцин (нг/мл)	17,79 ± 9,48	16,83 ± 8,72	18,40 ± 10,12	22,84 ± 12,64	16,90 ± 8,74
Beta-Cross Laps (нг/мл)	0,41 [0,26; 0,64]	0,36 [0,28; 0,54]	0,48 [0,26; 0,73]	0,50 [0,36–0,64]	0,38 [0,26–0,63]
P1NP (нг/мл)	54,25 [39,54; 79,36]	55,56 [37,17; 69,25]	52,22 [41,54; 83,94]	83,37 ± 45,44	51,34 [37,94–71,42]*
Витамин D (нг/мл)	13,82 [9,56; 18,15]	13,79 [9,45; 18,77]	13,82 [9,56; 18,15]	14,01 [10,64–17,85]	13,51 [9,35–18,45]

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; МПК – минеральная плотность костной ткани.

● ***Рисунок.*** График регрессионной функции, характеризующий зависимость Z-критерия от индекса массы тела
● ***Figure.*** Regression plot showing the relationship between body mass index and Z-scores



и фактом перорального приема ГКС. Наблюдаемая зависимость МКТ шейки ПБК от ИМТ (кг/м²) и факта перорального приема ГКС описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{МКТ шейки ПБК (г)}} = 17{,}969 + 0{,}374X_{\text{ИМТ (кг/м2)}} - 6{,}691X_{\text{2-да}},$$

где Y – величина МКТ шейки ПБК (г), $X_{\text{ИМТ (кг/м2)}}$ – ИМТ (кг/м²), $X_{\text{2-да}}$ – факт наличия перорального приема ГКС .

При увеличении ИМТ на 1 кг/м² следует ожидать увеличения МКТ шейки ПБК на 0,374 г, при наличии перорального приема ГКС следует ожидать уменьшения МКТ шейки ПБК на 6,691 г.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции r_{xy} = 0,507, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока, и является статистически значимой (p = 0,007).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании при изучении параметров МПКТ при ВЗК было выявлено, что у 17 пациентов (13,8%) имелось снижение Z-критерия менее -2. Диагностика снижения МПКТ у пациентов молодого возраста с ВЗК является сложной задачей, потому что в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ОП у молодых пациентов мы используем Z-критерий, допускающий достаточно широкий диапазон отклонения от средних цифр МПКТ в общей популяции. В то же время очевидно, что у пациентов с ВЗК присутствуют различные факторы риска снижения МПКТ. Одновременно со сложностью диагностики встает вопрос о своевременности выявления сниженной МПКТ до появления основного симптома ОП – низкоэнергетического перелома.

В нашем исследовании было выявлено, что умеренная и выраженная активность ВЗК достоверно связана с меньшими значениями Z-критерия. Также на уменьшение значения Z-критерия влияли низкий ИМТ (p < 0,05), наличие пероральных ГКС в лечении (p < 0,05) и недостаточная физическая активность (p < 0,05).

При анализе маркеров костной резорбции и витамина D нами было показано, что у 39 пациентов (31%) были выявлены лабораторные отклонения, что позволяет предположить более раннее развитие клинически значимого снижения МПКТ у пациентов с ВЗК.

Нами было проведено сопоставление результатов показателей маркеров костного метаболизма у молодых пациентов с ВЗК в нашей работе с данными предыдущих исследований (*табл. 5*).

● ***Таблица 4.*** Значения Z-критерия на уровне поясничного отдела позвоночника (L1-L4) в зависимости от факторов риска
● ***Table 4.*** Z-scores at the lumbar spine (L1-L4) according to the risk factors

Показатели	Категории	Z-критерий		
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q_1–Q_3	p
ЯК (по характеру течения)	Острое течение	-1,50	-1,50 – -1,50	0,025*
	Хроническое непрерывное течение	-1,15	-1,85 – -0,53	
	Хроническое рецидивирующее течение	-0,30	-1,00 – 0,50	
Локализация воспаления БК	Илеоколит	-0,42 ± 1,46	-1,00 – 0,15	0,05*
	Колит	-0,31 ± 1,05	-0,87 – 0,25	
	Илеит	0,27 ± 0,54	-0,11 – 0,65	
Активность	Минимальная	-0,11 ± 0,97	-0,41 – 0,19	0,05*
	Умеренная	-0,65 ± 1,34	-0,99 – -0,32	
	Выраженная	-0,33 ± 1,57	-1,20 – 0,54	
Пероральный прием ГКС ⩾ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 мес. (вне зависимости от давности)	Отсутствие	-0,24 ± 1,26	-0,53 – 0,05	0,05*
	Наличие	-0,69 ± 1,26	-1,05 – -0,33	
Недостаточная физическая активность (<150 мин в неделю)	Отсутствие	-0,20	-1,10 – 0,50	0,05*
	Наличие	-0,95	-1,40 – -0,33	

Примечание. ЯК – язвенный колит; БК – болезнь Крона; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Показатели маркеров костного метаболизма у пациентов молодого возраста с воспалительными заболеваниями кишечника

Table 5. Levels of bone metabolism markers in young patients with inflammatory bowel diseases

Дизайн исследования	N	Средний возраст	Остеокальцин (нг/мл)	P1NP (нг/мл)	Beta-Cross Laps (нг/мл)	Витамин D (нг/мл)
EM. Tulewicz-Marti et al. [24]	187	34 ± 12,67	20,55		0,4	20,3
K. Lewandowski et al. [25]	232	42,09 ± 14,38	20,40 [13,28; 30,65]		0,52 ± 0,30	16.20 [8,90; 20,70]
V. Abitbol et al. [30]	84	39 ± 13	3,2 ± 2,5			13,2 ± 9,1
I.E. Koutroubakis et al. [27]	118	39	4,8 ± 2,5			41,3 ± 19,7
S.J. Darlow et al. [26]	12		16,91			
Собственные данные	123	35 [25; 36,5]	17,79 ± 9,48	54,25 [39,54; 79,36]	0,41 [0,26; 0,64]	13,82 [9,56; 18,15]

Отмечается варьирование уровня остеокальцина в диапазоне от 3,2 до 36,27 нг/мл, что может быть объяснено неоднородной популяцией пациентов, в том числе и частым приемом ГКС пациентами, включенными в исследование.

Маркер P1NP не оценивался ранее у молодых пациентов с ВЗК.

Значения Beta-Cross Laps также изучались в небольшом количестве исследований. Средний возраст пациентов в одном из исследований был выше (31 против 42,09 года), при этом уровень Beta-Cross Laps был сопоставим (0,48 против 0,49 нг/мл). В другом исследовании, напротив, при сопоставимом возрасте (31 против 31 (±10,84) года) значение Beta-Cross Laps в анализируемой группе пациентов было выше (0,48 против 0,42 нг/мл).

Уровень витамина D исследовался во многих источниках литературы. Для сравнения результатов анализируемой группы пациентов были рассмотрены те исследования, в которых дополнительно рассматривались маркеры костного ремоделирования. Снижение уровня витамина D отмечалось во всех исследованиях, кроме I.E. Koutroubakis et al. [27].

ВЫВОДЫ

Среди 123 обследованных молодых пациентов с ВЗК у 13,8% (17 пациентов) было выявлено снижение костной массы ниже возрастной нормы (Z-критерий составил -2,44 ± 0,90).

При оценке параметров костного ремоделирования были выявлены изменения у 31% (39 пациентов): все три маркера были повышены у 1 пациента, одновременное повышение Beta-Cross Laps и P1NP выявлено у 3 пациентов, изолированное повышение Beta-Cross Laps – у 11 пациентов, изолированное повышение P1NP – у 24 пациентов. Уровень витамина D был снижен у всех пациентов в исследовании.

На уменьшение Z-критерия, а соответственно, и на снижение МПКТ достоверно влияют наличие умеренной и выраженной активности ВЗК, низкий ИМТ, наличие системных ГКС в протоколе лечения ВЗК, а также острое течение ЯК и наличие илеоколита при БК.

Поступила / Received 28.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Белоусова ЕА, Решетов ИВ, Маев ИВ, Ачкасов СИ и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология.* 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.
2. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология.* 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. (In Russ.) https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
3. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009;122(7):599–604. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.022.
4. Shirazi KM, Somi MH, Rezaeifar P, Fattahi I, Khoshbaten M, Ahmadzadeh M. Bone density and bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(4):241–247. https://doi.org/10.4103/1319-3767.98428.
5. Romas E. Clinical applications of RANK-ligand inhibition. *Intern Med J.* 2009;39(2):110–116. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01732.x.
6. Krela-Kaźmierczak I, Szymczak-Tomczak A, Łykowska-Szuber L, Wysocka E, Michalak M., Stawczyk-Eder et al. Interleukin 6, osteoprotegerin, sRANKL and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(4):449–453. https://doi.org/10.17219/acem/75675.
7. Аганов ДС, Тыренко ВВ, Цыган ЕН, Топорков ММ, Бологов СГ. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки.* 2014;9(4):50–52. Режим доступа: https://elibrary.ru/yrwldr.
Aganov DS, Tyrenko VV, Tsygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. The role of cytokine system RANKL/RANK/OPG in the regulation of bone metabolism. *Genes and Cells.* 2014;9(4):50–52. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/yrwldr.
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133(10):795–799. https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00012.
9. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations

in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239–254. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213.
10. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019;68(3):423–433. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315568.
11. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):198–208. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy154.
12. Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR, Middleton KL, Huang T, Selinger CP et al. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):61–70. https://doi.org/10.1111/apt.13239.
13. 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.
14. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2081–2092. https://doi.org/10.1007/s00198-012-1940-y.
15. Karban A, Eliakim R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World J Gastroenterol*. 2007;13(15):2150–2152. Available at: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v13/i15/2150.htm.
16. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4–47. https://doi.org/10.14341/osteo12930.
Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo12930.
17. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):39–46. https://doi.org/10.1002/ibd.20541.
18. Албулова ЕА, Парфенов АИ, Дроздов ВН. Обмен витамина D и его активных метаболитов при целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(3):15–17. Режим доступа: https://elibrary.ru/mvaipn.
Albulova EA, Parfenov AI, Drozdov VN. Metabolism of vitamin D and its active metabolites in celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(3):15–17. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/mvaipn.
19. Schouten BJ, Doogue MP, Soule SG, Hunt PJ. Iron polymaltose-induced FGF23 elevation complicated by hypophosphataemic osteomalacia. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 2):167–169. https://doi.org/10.1258/acb.2008.008151.
20. Майлян ЭА. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического Wnt-сигнального пути. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(2):15–19. https://doi.org/10.14341/osteo2015215-19.
Mailyan EA. Multifactorial pathogenesis of osteoporosis and the role of genes of canonical Wnt-signaling pathway. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(2):15–19. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/osteo2015215-19.
21. Mbalaviele G, Sheikh S, Stains JP, Salazar VS, Cheng SL, Chen D, Civitelli R. Beta-catenin and BMP-2 synergize to promote osteoblast differentiation and new bone formation. *J Cell Biochem*. 2005;94(2):403–418. https://doi.org/10.1002/jcb.20253.
22. Mani LY, Nseir G, Venetz JP, Pascual M. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation*. 2010;90(7):804–805. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f00a18.
23. Giustina A, di Filippo L, Allora A, Bikle DD, Cavestro GM, Feldman D et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(2):121–138. https://doi.org/10.1007/s11154-023-09792-7.
24. Tulewicz-Marti EM, Lewandowski K, Rydzewska G. Bone Metabolism Alteration in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2022;11(14):4138. https://doi.org/10.3390/jcm11144138.
25. Lewandowski K, Kaniewska M, Więcek M, Szwarc P, Panufnik P, Tulewicz-Marti E et al. Risk Factors for Osteoporosis among Patients with Inflammatory Bowel Disease – Do We Already Know Everything? *Nutrients*. 2023;15(5):1151. https://doi.org/10.3390/nu15051151.
26. Darlow SJ, Mandal A, Pick B, Thomas T, Mayberry JF, Robinson RJ. The short-term effects of Eudragit-L-coated prednisolone metasulphobenzoate (Predocol) on bone formation and bone mineral density in acute ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(11):1173–1176. https://doi.org/10.1097/00042737-200411000-00015.
27. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis GZ, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, Kouroumalis EA. Low bone mineral density in Greek patients with inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(1):41–46. Available at: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3959460/.
28. Дроздов ВН. Дефицит витамина D как фактор полиморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;118(6):82–88. Режим доступа: https://elibrary.ru/uhynnh.
Drozdov VN. Vitamin D deficiency as a factor polymorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;118(6):82–88. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/uhynnh.
29. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1162–1174. https://doi.org/10.1097/01.mib.0000236929.74040.b0.
30. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995;108(2):417–422. https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90068-3.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.И. Абдулганиева**
Концепция и дизайн исследования – **Д.И. Абдулганиева, А.Х. Одинцова**
Написание текста – **Н.Г. Шамсутдинова, Э.Р. Мясоутова**
Сбор и обработка материала – **Л.М. Купкенова, А.Ю. Хасаншина**
Обзор литературы – **Л.М. Купкенова, Н.А. Черемина**
Анализ материала – **Л.М. Купкенова, Л.Р. Садыкова**
Статистическая обработка – **Н.Г. Шамсутдинова, Э.Р. Мясоутова**
Редактирование – **Д.И. Абдулганиева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Абдулганиева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Diana I. Abdulganieva**
Study concept and design – **Diana I. Abdulganieva, Alfiya Kh. Odintsova**
Text development – **Nailya G. Shamsutdinova, Elvina R. Myasoutova**
Collection and processing of material – **Luciya M. Kupkenova, Alina Yu. Khasanshina**
Literature review – **Luciya M. Kupkenova, Natalya A. Cheremina**
Material analysis – **Luciya M. Kupkenova, Leyla R. Sadykova**
Statistical processing – **Nailya G. Shamsutdinova, Elvina R. Myasoutova**
Editing – **Diana I. Abdulganieva**
Approval of the final version of the article – **Diana I. Abdulganieva**

Информация об авторах:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; шеф терапевтической клиники, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0001-7069-2725; diana_s@mail.ru

Мясоутова Эльвина Рафиковна, врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; аспирант кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0000-0003-4654-4153; myasoutova.elvina@yandex.ru

Шамсутдинова Наиля Гумеровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0000-0001-7320-0861; ngshamsutdinova@gmail.com

Купкенова Люция Минкадировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0003-2874-9462; lkupkenova@mail.ru

Одинцова Альфия Харисовна, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0002-7148-8862; odincovaa@yandex.ru

Хасаншина Алина Юсуповна, врач-гастроэнтеролог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0002-7716-8106; alinahasanshina86@gmail.com

Черемина Наталья Александровна, врач-гастроэнтеролог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0002-5856-5050; doctornat@mail.ru

Садыкова Лейла Равилевна, врач-гастроэнтеролог, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0002-7514-9577; s.leila87@icloud.com

Information about the authors:

Diana I. Abdulganieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Head of the Therapeutic Clinic, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420000, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7069-2725; diana_s@mail.ru

Elvina R. Myasoutova, Rheumatologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia; Posrgraduate Student of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4654-4153; myasoutova.elvina@yandex.ru

Nailya G. Shamsutdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7320-0861; ngshamsutdinova@gmail.com

Luciya M. Kupkenova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Rheumatologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2874-9462; lkupkenova@mail.ru

Alfiya Kh. Odintsova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7148-8862; odincovaa@yandex.ru

Alina Yu. Khasanshina, Gastroenterologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7716-8106; alinahasanshina86@gmail.com

Natalya A. Cheremina, Gastroenterologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5856-5050; doctornat@mail.ru

Leyla R. Sadykova, Gastroenterologist, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420064, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7514-9577; s.leila87@icloud.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-226

Оригинальная статья / Original article

Эффективность комбинации консервативных методов лечения с терапией по принципу биологической обратной связи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора

А.В. Гилюк[1], https://orcid.org/0000-0001-8136-222X, dr.gilyuk@mail.ru
Д.Н. Андреев[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru
Г.Л. Юренев[1], https://orcid.org/0000-0001-8181-8813, yurenev@list.ru
Ю.А. Кучерявый[2], https://orcid.org/0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru
И.В. Маев[1], https://orcid.org/0000-0001-6114-564X, igormaev@rambler.ru

[1] Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

[2] Ильинская больница; 143421, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублёвское Предместье, д. 2, корп. 2

Резюме

Введение. Основой терапии синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора (СРК-З) являются спазмолитические и слабительные препараты. Применение терапии по принципу биологической обратной связи (биофидбэк-терапии) эффективно у пациентов с СРК-З, когда выявляется диссинергическая дефекация (ДД).

Цель. Оценить эффективность дополнительной биофидбэк-терапии у пациентов с СРК-З и диссинергической дефекацией в сравнении с консервативной фармакотерапией.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 пациентов в возрасте от 30 до 40 лет с диагнозом СРК-З и сопутствующей ДД. Исследуемые были разделены на две группы: стандартная фармакотерапия (группа 1) и стандартная фармакотерапия в сочетании с биофидбэк-терапией (группа 2). Оценивались клиническая картина, параметры данных эвакуаторной пробы (ЭП) и аноректальной манометрии (АМ).

Результаты. Частота дефекаций в неделю после лечения увеличилась в группе 1 до 3,13 (95% ДИ 2,67–3,59), в группе 2 до 4,3 (95% ДИ 3,68–4,93). По данным АМ наблюдалось снижение среднего давления в анальном канале в покое до 80,33 (95% ДИ 72,97–87,69) (группа 1), до 77,15 (95% ДИ 72,07– 82,23) мм рт. ст. (группа 2), увеличение внутриректального давления до 78,06 (95% ДИ 69,30–86,82) (группа 1) и до 70,76 (95% ДИ 63,08–78,44) мм рт. ст. (группа 2). В группе 2 увеличился индекс дефекации – 2,61 (95% ДИ 2,0–3,22) против 1,19 (95% ДИ 0,92–1,44) в группе 1, положительная ЭП зарегистрирована у 5 из 15 обследуемых (33,33%) в группе 1, у 10 из 13 обследуемых (76,92%) в группе 2.

Выводы. В настоящем исследовании показано, что комбинация консервативной фармакотерапии в сочетании с биофидбэк-терапией в сравнении со стандартной фармакотерапией у пациентов с СРК-З и ДД продемонстрировала наибольшую эффективность.

Ключевые слова: диссинергическая дефекация, БОС-терапия, аноректальная манометрия, эвакуаторная проба, функциональные расстройства дефекации

Для цитирования: Гилюк АВ, Андреев ДН, Юренев ГЛ, Кучерявый ЮА, Маев ИВ. Эффективность комбинации консервативных методов лечения с терапией по принципу биологической обратной связи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запора. *Медицинский совет*. 2025;19(8):178–186. https://doi.org/10.21518/ms2025-226.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of conventional treatments combined with biofeedback therapy in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome

Anastasia V. Gilyuk[1], https://orcid.org/0000-0001-8136-222X, dr.gilyuk@mail.ru
Dmitry N. Andreev[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru
Georgy L. Yurenev[1], https://orcid.org/0000-0001-8181-8813, yurenev@list.ru
Yury A. Kucheryavyy[2], https://orcid.org/0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru
Igor V. Maev[1], https://orcid.org/0000-0001-6114-564X, igormaev@rambler.ru

[1] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

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

Abstract

Introduction. The mainstay of treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) are antispasmodic and laxative drugs. The use of biofeedback therapy is effective in patients with IBS-C, when dyssynergic defecation (DD) is detected.

© Гилюк АВ, Андреев ДН, Юренев ГЛ, Кучерявый ЮА, Маев ИВ, 2025

Aim. To evaluate the efficacy of additional biofeedback therapy in patients with IBS-C and dyssynergic defecation versus conventional pharmacotherapy.
Materials and methods. A total of 28 patients aged 30 to 40 years with IBS-C and concomitant DD were included in the study. The subjects were divided into two groups: standard pharmacotherapy (Group 1) and standard pharmacotherapy combined with biofeedback therapy (Group 2). The subjects underwent assessment of the clinical picture, and findings of the evacuation test (ET) and anorectal manometry (AM).
Results. After treatment the frequency of defecations per week in Group 1 increased to 3.13 (95% CI 2.67–3.59), and in Group 2 to 4.3 (95% CI 3.68–4.93). AM data showed a decrease in average resting pressure in the anal canal to 80.33 (95% CI 72.97–87.69) (Group 1), and to 77.15 (95% CI 72.07–82.23) mm Hg (Group 2), an increase in intrarectal pressure to 78.06 (95% CI 69.30–86.82) (group 1) and to 70.76 (95% CI 63.08–78.44) mm Hg (Group 2). In Group 2, the defecation index increased to 2.61 (95% CI 2.0-3.22) versus 1.19 (95% CI 0.92-1.44) in Group 1, positive ET was reported in 5 of 15 subjects (33.33%) in Group 1, and in 10 of 13 subjects (76.92%) in Group 2.
Conclusions. This study shows that conventional pharmacotherapy combined with biofeedback therapy demonstrated greater efficacy than standard pharmacotherapy in patients with IBS-C and DD.

Keywords: dyssynergic defecation, biofeedback therapy, anorectal manometry, evacuation test, functional disorders of defecation

For citation: Gilyuk AV, Andreev DN, Yurenev GL, Kucheryavyy YuA, Maev IV. Efficacy of conventional treatments combined with biofeedback therapy in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(8):178–186. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-226.

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

ВВЕДЕНИЕ

СРК-З диагностируют на основании характерных симптомов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [1–4]. Работы, основанные на данных аноректальной манометрии, показывают, что у пациентов с СРК распространенность функциональных расстройств дефекации (ФРД) выше, чем в обычной популяции [5].

К функциональным нарушениям дефекации относится диссинергическая дефекация (ДД), которая является результатом парадоксального сокращения или неполного расслабления тазового дна и наружных анальных сфинктеров. Эта приобретенная поведенческая проблема обусловлена неспособностью координировать мышцы живота и тазового дна при эвакуации стула [6, 7].

Традиционно основой терапии СРК-З являются спазмолитические и слабительные препараты [8–10]. По результатам нескольких исследований применение терапии по принципу биологической обратной связи (БОС, или биофидбэк-терапия) эффективно, когда у пациентов выявляется диссинергия тазового дна и эффект от консервативных вмешательств, включая диетические и лекарственные вмешательства, неполный, кратковременный или отсутствует [11, 12].

По данным исследований, более половины пациентов с функциональными нарушениями дефекации испытывают долгосрочное улучшение при использовании биофидбэк-терапии [13].

Терапия биологической обратной связи является основой лечения диссинергической дефекации. Это инструментальная техника «оперантного научения», т. е. обучения пациента расслаблять аноректальные мышцы под собственным визуальным контролем, при которой правильная реакция или изменение поведения подкрепляются и становятся в дальнейшем более вероятны. При проведении БОС-терапии при функциональном расстройстве дефекации данные о сокращении мышц тазового дна и прямой кишки конвертируются в визуальный сигнал, который позволяет пациенту контролировать процесс дефекации и фактически заново обучиться правильному опорожнению прямой кишки [14]. Целью терапии является исправление диссинергии или несогласованности мышц брюшной полости и тазового дна во время эвакуации кишечного содержимого. Эффективность метода при лечении диссинергической дефекации составляет 70–80% в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), и метод более эффективен, чем консервативная терапия с применением полиэтиленгликоля [15–17].

Проведение БОС-терапии в качестве лечебного мероприятия первой линии при функциональном расстройстве дефекации рекомендовано Четвертым Римским соглашением [18], а также Руководством Американского и Европейского обществ нейрогастроэнтерологии и моторики [19].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности дополнительного проведения биофидбэк-терапии у пациентов с СРК-З и диссинергической дефекацией в сравнении со стандартной консервативной фармакотерапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является продолжением (вторым этапом) прошлой работы. На первом этапе [20] на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД Медицина”» проводилось одномоментное обследование в четырех параллельных группах (когортах). В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 30 до 40 лет с верифицированными диагнозами: СРК-З (группа 1 – 25 человек), СРК-З в сочетании с функциональной

диспепсией (синдром эпигастральной боли) (группа 2 – 25 человек), СРК-З в сочетании с функциональным билиарным расстройством (группа 3 – 25 человек) и здоровые добровольцы (группа 0 – 25 человек). Все пациенты групп с СРК-З и сочетанными функциональными нарушениями удовлетворяли Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) (*табл.*) [4, 21, 22].

По результатам первого этапа исследования диссинергическая дефекация была выявлена в группе 1 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). Итого диссинергическая дефекация на первом этапе исследования была выявлена в 38% случаев, однако 10 пациентов не были включены в настоящий этап исследования ввиду отсутствия приверженности к лечению и неполному прохождению курса терапии [20].

В рамках настоящего исследования проводилось обследование в двух параллельных группах (когортах). В исследование были включены 28 пациентов в возрасте от 30 до 40 лет с верифицированным диагнозом СРК-З, ассоциированными функциональными расстройствами пищеварительной системы и диссинергической дефекацией. В гендерном составе преобладали женщины (78,6%). Число пациентов с никотиновой зависимостью в двух группах составило 7 человек (25%), число пациентов с ожирением составило 3 человека (10,7%). Все пациенты удовлетворяли Римским критериям IV пересмотра. (2016 г.) (*таблица*) [4, 21]. Этапы исследования обозначены на *рис. 1*.

Исследуемые методом компьютерной рандомизации были разделены на две группы в соответствии с типом лечебного вмешательства. Первой группе пациентов (15 человек) проводилась стандартная терапия с применением макрогола 10 г в день, тримебутина 300 мг по 1 таблетке 2 раза в день на срок 2 мес. Второй группе пациентов (13 человек) проводилась стандартная терапия с применением макрогола 10 г в день, тримебутина 300 мг по 1 таблетке 2 раза в день и биофидбэк-терапия в количестве 4 сеансов продолжительностью 60 мин, каждый с интервалом около 2 нед. на срок 2 мес.

Пациенты соответствовали всем нижеперечисленным критериям включения в исследование:

- возраст от 30 до 40 лет с подтвержденным диагнозом функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с запором;
- наличие клинической картины функциональных заболеваний, соответствующих Римским критериям IV пересмотра;
- наличие диссинергической дефекации на основании данных аноректальной манометрии и эвакуаторной пробы (в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

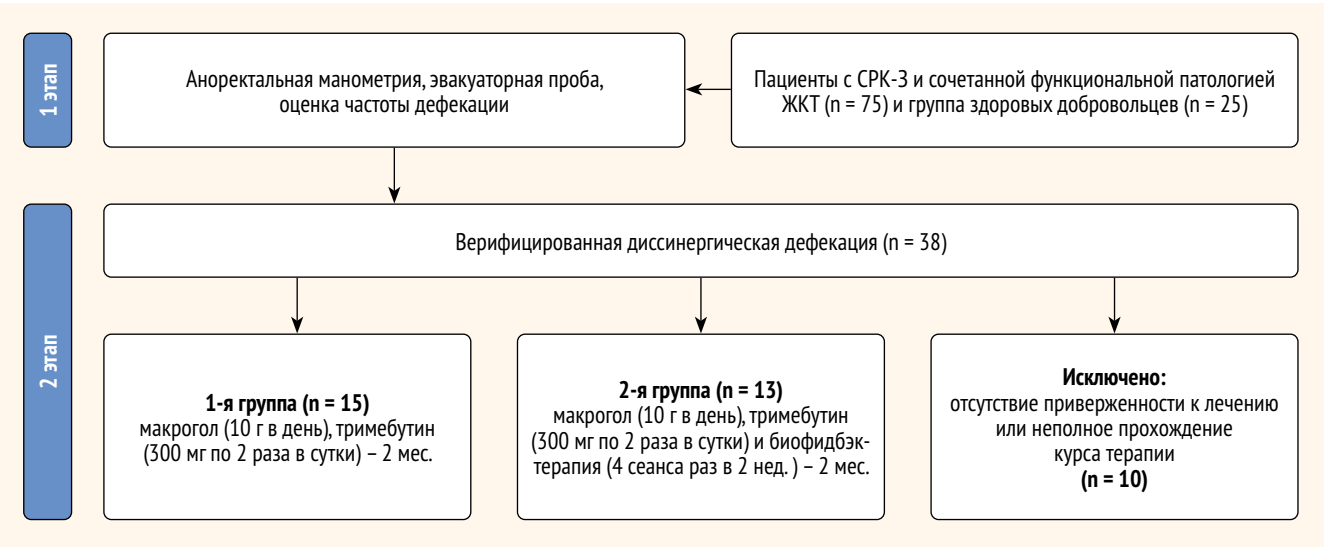
Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев невключения/исключения:

- 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) до и после лечения. Исследование проводилось и анализировалось в соответствии со стандартизированным протоколом тестирования и Лондонской классификацией нарушений аноректальной функции [23] и протоколом функционального обследования аноректальной зоны и классификацией нарушений

Рисунок 1. Потоковая диаграмма, отражающая основные этапы исследования

Figure 1. Flow chart for different phases of the study.



согласно международному консенсусу и российским рекомендациям [24]. По данным аноректальной манометрии в исследуемой группе анализировались такие показатели, как среднее давление в анальном канале в покое (мм рт. ст.), среднее давление в анальном канале в покое, внутриректальное давление, индекс дефекации.

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 мин. На основании этого диагностического теста определяется время, затраченное пациентом на его выполнение, для оценки силы ректального толчка и контроля эффективности диссинергической дефекации. Результаты эвакуационной пробы носят качественный характер (удалась или нет) [25, 26]. На первом этапе исследования в группе у всех обследуемых регистрировалась отрицательная эвакуаторная проба (100%), что служило критерием подтверждения наличия диссинергической дефекации [20]. В рамках второго этапа представленного исследования эвакуаторная проба применялась для контроля эффективности лечения.

БОС-терапия проводилась в соответствии с протоколом, разработанным S.S.C. Rao и отраженным в Четвертом Римском соглашении 2016 г. [18], а также в Руководстве Американского и Европейского обществ нейрогастроэнтерологии и моторики по проведению БОС-терапии 2015 г. [19].

Терапия по принципу биологической обратной связи состояла из помещения электромиографического зонда ректального зонда в прямую кишку (Unisensor (Швейцария) и использования программного обеспечения SOLAR GI HRAM (MMS-Laborie, Нидерланды) для отображения манометрических данных и включала три этапа.

На первом этапе лечения с пациентом проводилась подробная беседа с разъяснением анатомии аноректальной зоны и необходимости добиться расслабления мышц заднего прохода при натуживании. В основе биофидбэк-терапии заложен принцип правильного инструктирования, многократного повторения и система словесных поощрений от врача при правильном выполнении процедуры.

На втором этапе пациента помещали на стульчак в положении сидя и устанавливали датчик для определения давления в прямой кишке. Пациента обучали правильному положению тела во время дефекации, особенностям дыхания, а затем выполняли 10–15 натуживаний, контролируя давление в прямой кишке. Пациенту давались устные указания, а также демонстрировался график давления в прямой кишке, таким образом, пациент наблюдал за манометрическими кривыми на мониторе компьютера и проходил обучение с использованием методов визуальной и вербальной обратной связи. Целью ректоанальной координации было увеличение усилия нажима, что отражалось повышением внутрибрюшного/внутриректального давления и синхронизировалось с анальным расслаблением, что способствовало снижению давления анального сфинктера. После нескольких занятий пациенту предлагалось выполнить натуживание без словесной и визуальной поддержки.

Третий этап заключался в симулированной дефекации. Для этого в прямую кишку вводился силиконовый баллон, заполненный 50 мл воды; пациенту в течение трех последовательных испытаний было необходимо изгонять баллон из прямой кишки. При этом пациенту было рекомендовано попытаться вытолкнуть баллон, после того как он будет помещен в прямую кишку в положении на левом боку. При введении баллона пациент получал инструкции о том, как расслабить мышцы тазового дна, принять правильную позу и использовать подходящие методы дыхания. Каждый сеанс терапии состоял из повторяющихся этапов натуживания и отдыха, при которых пациента обучали правильной координации движений [7, 15].

Эффективность лечения оценивалась после завершения курса приема препаратов и биофидбэк-терапии, для контроля проводилась повторная аноректальная манометрии высокого разрешения с измерением показателей до и после лечения: среднее давление в анальном канале в покое и внутриректальное давление (мм рт. ст.), измерялся индекс дефекации, а также оценивались такие показатели, как частота дефекаций в неделю, качественный показатель эвакуаторной пробы [17, 12].

Этика

Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования был одобрен локальным

Таблица. Основные Римские диагностические критерии СРК-З и функциональных расстройств IV пересмотра (2016 г.)
Table. Rome IV foundation diagnostic criteria for IBS-C and functional disorders (2016)

Синдром раздраженной толстой кишки с преобладанием запора	Функциональное расстройство дефекации
Рецидивирующая абдоминальная боль в среднем как минимум 1 день, ассоциированная с двумя и более следующими симптомами: • связанная с дефекацией, ассоциированная с изменением частоты стула; • ассоциированная с изменением формы (внешнего вида) стула (стул 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале форм кала при 25% и более дефекаций и при менее 25% дефекаций – тип стула 1 или 2)	При попытке дефекации неоднократно обнаруживаются признаки нарушения опорожнения (на основании не менее чем двух из трех следующих признаков): 1. Отрицательная эвакуаторная проба с баллончиком. 2. Патологический профиль опорожнения прямой кишки по данным аноректальной манометрии или кожной электромиографии анального сфинктера (ЭМГ). 3. Нарушения опорожнения кишки по данным лучевых методов исследования. ***Критерий диссинергической дефекации:*** неадекватное сокращение тазового дна, измеренное с помощью манометрии или ЭМГ с адекватными пропульсивными силами во время попытки дефекации

* Симптомы должны наблюдаться последние 3 мес. и начинаться не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза.

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 23.1.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью U-критерия Манна – Уитни, критерия Уилкоксона и критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было обследовано 28 человек, средний возраст всех обследованных составил 36,42 лет (95% ДИ 35,65–37,2). В гендерном составе преобладали женщины (78,6%). Первая группа составила 15 человек, средний возраст 36,26 лет (95% ДИ 35,21–37,32). Вторая группа составила 13 человек, средний возраст 36,61 лет (95% ДИ 35,32–37,91). До и после лечения в двух группах анализировалась частота дефекации, показатели по данным аноректальной манометрии, а также результаты эвакуаторной пробы после лечения.

Частота дефекаций в неделю в группе 1 до лечения составила 1,6 (95% ДИ 1,31–1,88), после лечения (применение стандартной терапии: макрогол 10 г в день, тримебутина 300 мг по 1 таблетке 2 раза в день на срок 2 мес.) – 3,13 (95% ДИ 2,67–3,59). Частота дефекаций в неделю в группе 2 до лечения составила 1,3 (95% ДИ 1,01–1,59), после лечения (биофидбэк-терапия в количестве 4 сеансов продолжительностью 60 мин каждый с интервалом около 2 нед. на срок 2 мес. в сочетании со стандартной терапией) – 4,3 (95% ДИ 3,68–4,93). Результаты приведены на *рис. 2*.

По данным аноректальной манометрии, среднее давление в анальном канале в покое в группе 1 до лечения составило 88,46 (95% ДИ 80,71–96,2), в группе 2 – 95 (95% ДИ 89,86–100,13), после лечения среднее давление в анальном канале в покое в группе 1 составило 80,33 (95% ДИ 72,97–87,69), в группе 2 – 77,15 (95% ДИ 72,07–82,23) мм рт. ст. Результаты приведены на *рис. 3*.

По результатам исследования внутриректальное давление в группе 1 до лечения составило 87,6 (95% ДИ 78,84–96,35), в группе 2 – 92,38 (95% ДИ 82,07–102,69), после лечения внутриректальное давление в группе 1 составило 78,06 (95% ДИ 69,30–86,82), в группе 2 – 70,76 (95% ДИ 63,08–78,44) мм рт. ст. Результаты приведены на *рис. 4*.

У всех пациентов рассчитали дефекационный индекс – это отношение ректального давления во время натуживания к остаточному давлению в области наружного анального сфинктера (измеряется в численном значении). По результатам исследования индекс дефекации в группе 1 до лечения составил 0,96 (95% ДИ 0,76–1,15), в группе 2 – 0,83 (95% ДИ 0,59–1,08), после лечения индекс дефекации в группе 1 составил 1,19 (95% ДИ 0,92–1,44), в группе 2 – 2,61 (95% ДИ 2,0–3,22). Результаты приведены на *рис. 5*.

Эвакуаторная проба проводилась после лечения в обеих группах, результаты носили качественный характер (эффективно или неэффективно). В первой группе положительные результаты эвакуаторной пробы зарегистрированы у 5 из 15 обследуемых (33,33%), во второй группе – у 10 из 13 обследуемых (76,92%). Различия между группами оказались достоверны по критерию Фишера ($p = 0,029642$) (*рис. 6*). Учитывая результаты первого этапа исследования, где у всех обследуемых с выявленной диссинергической дефекацией регистрировалась отрицательная эвакуаторная проба (100%) [20], по данным второго этапа исследования, наибольшая эффективность (положительная эвакуаторная проба) регистрировалась в группе 2 при сочетании консервативной фармакотерапии и сеансов биофидбэк-терапии.

Рисунок 2. Частота дефекаций в неделю до и после лечения в группах сравнения

Figure 2. Frequency of defecations per week before and after treatment in the comparator groups

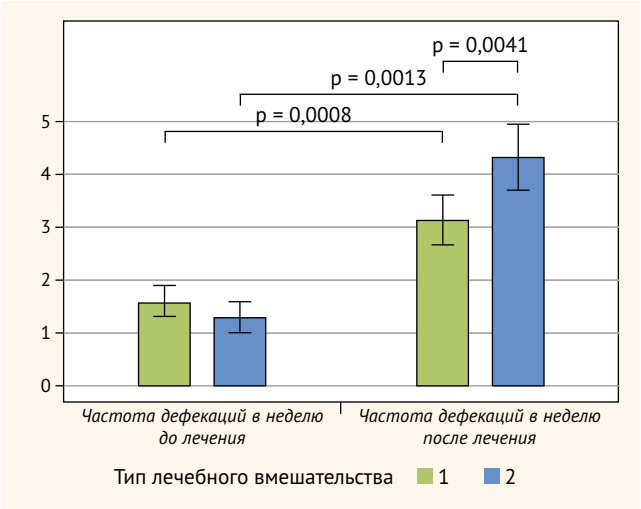


Рисунок 3. Среднее давление в анальном канале (мм рт. ст.) в покое до и после лечения в группах сравнения

Figure 3. Average resting pressure in the anal canal (mm Hg) before and after treatment in the comparator groups

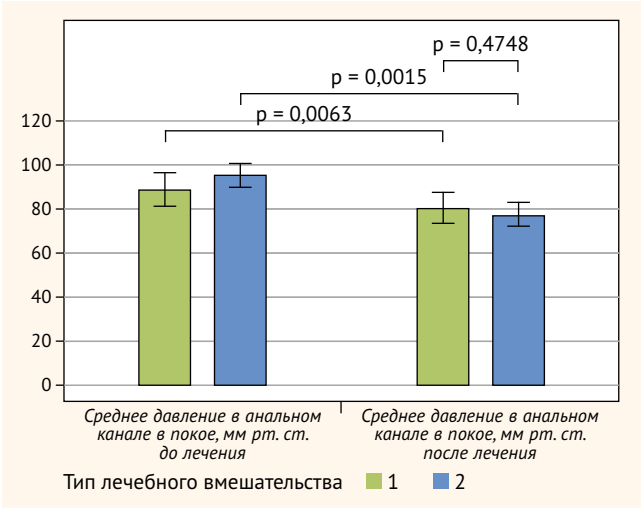


Рисунок 4. Внутриректальное давление (мм рт. ст.) до и после лечения в группах сравнения
Figure 4. Intrarectal pressure (mm Hg) before and after treatment in the comparator groups

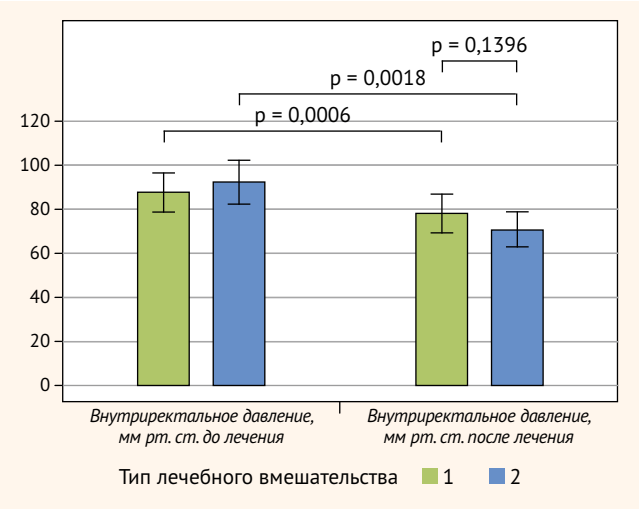
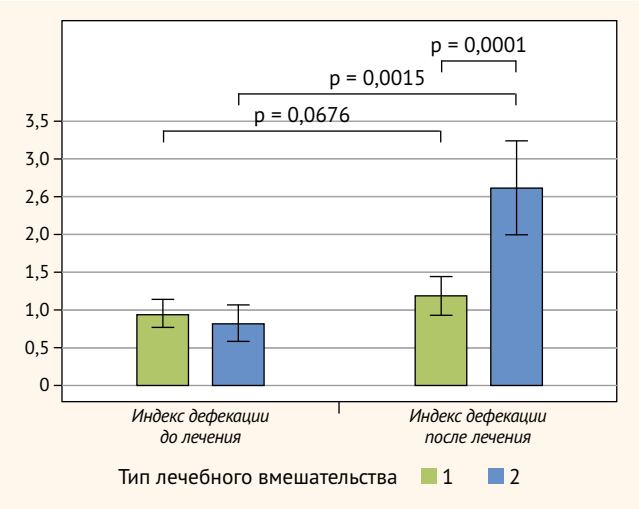


Рисунок 5. Индекс дефекации до и после лечения в группах сравнения
Figure 5. Defecation index before and after treatment in the comparator groups



ОБСУЖДЕНИЕ

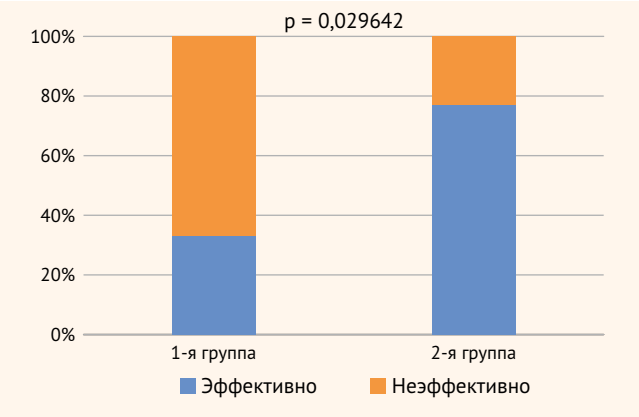
На основании результатов исследования первичным критерием оценки эффективности было количество полных опорожнений кишечника в неделю. В сравнении с группой, получавшей консервативную терапию, в группе 2 после сеансов биофидбэк-терапии наблюдалось достоверное увеличение частоты дефекаций в неделю: 4,3 (95% ДИ 3,68–4,93) против 3,13 (95% ДИ 2,67–3,59).

Параллельно с симптоматическим улучшением также наблюдалось значительное улучшение аноректальной функции, что было выявлено с помощью измерений аноректальной физиологии. По данным первого этапа исследования [20], в отличие от здоровых добровольцев у больных СРК-З среднее давление в анальном канале в покое достоверно выше: 80 мм рт. ст. (95% ДИ 62,4–87,7) в сравнении с контрольной группой – 60 мм рт. ст. (95% ДИ 56,0–76,4).

По результатам текущего исследования в исследуемых когортах пациентов с СРК-З при наличии диссинергической дефекации также выявлялось повышение среднего давления в анальном канале в покое, которое составило 91,4 мм рт. ст. (95% ДИ 85,28–98,16) в обеих группах. Учитывая полученные данные аноректальной манометрии после лечения в группе, проходившей сеансы биофидбэк-терапии (группа 2), наблюдалось большее снижение среднего давления в анальном канале в покое до 77,15 (95% ДИ 72,07–82,23) мм рт. ст. от исходного 95 (95% ДИ 89,86–100,13) в сравнении с результатами динамики снижения давления в анальном канале в покое в группе 1, где получали консервативную терапию: до 80,33 мм рт. ст. (95% ДИ 72,97–87,69) от исходного 88,46 мм рт. ст. (95% ДИ 80,71–96,2).

Наблюдалось достоверное снижение уровня давления в прямой кишке во время натуживания в обеих группах после лечения в сравнении с исходными показателями с 87,6 (95% ДИ 78,84–96,35) до 78,06 (95% ДИ 69,30–86,82) в группе 1 и с 92,38 (95% ДИ 82,07–102,69) до 70,76 (95% ДИ 63,08–78,44) мм рт. ст. в группе 2, что свидетельствует об эффективности как стандартного консервативного лечения, так и сочетания стандартного консервативного лечения и БОС-терапии. Однако при сравнении полученных результатов в группе 2 наблюдалось большее снижение внутриректального давления в сравнении с исходными показателями до проведения консервативного лечения в сочетании с биофидбэк-терапией.

Рисунок 6. Данные эвакуаторной пробы после лечения в группах сравнения
Figure 6. Evacuation test data after treatment in the comparator groups



По результатам анализа данных аноректальной манометрии, полученных на первом этапе исследования (ректальное давление и остаточное давление в области наружного анального сфинктера) [20], в двух группах рассчитывался дефекационный индекс. Индекс дефекации значительно увеличился в группе 2 по сравнению с исходным уровнем, что являлось положительной динамикой, свидетельствующей о коррекции диссинергии: от 0,83 (95% ДИ 0,59–1,08) до 2,61 (95% ДИ 2,0–3,22). В группе 1

в сравнении с показателями второй группы исследуемых индекс дефекации незначительно вырос и практически не отличался от показателя до проведения лечения: от 0,96 (95% ДИ 0,76–1,15) до 1,19 (95% ДИ 0,92–1,44).

Дополнительным критерием оценки эффективности терапии служил тест на выталкивание баллончика (эвакуаторная проба). На основании полученных данных эвакуаторная проба была положительна преимущественно во второй группе, что свидетельствует о большей эффективности комбинации БОС-терапии со стандартной фармакотерапией: у 10 из 13 обследуемых (76,92%) против 5 из 15 обследуемых (33,33%) (достоверно по критерию Фишера, p = 0,029642).

Наряду с нашим, другие исследования подтверждают, что терапия по принципу биологической обратной связи является подходящей стратегией для пациентов с диссинергической дефекацией, в т. ч. при наличии СРК-З. Полученные результаты в целом сопоставимы с другими исследованиями. Так, в работе G. Chiarioni et al. наблюдался значительный регресс необходимости использования слабительных препаратов, а также эпизодов запоров и болей в животе у 43 из 54 (80%) у пациентов с диссинергической дефекацией, получавших терапию БОС в сравнении пациентами, получавшими монотерапию полиэтиленгликолем 14,6 г/день [17]. В работе S. Rao et al. оценивали эффективность терапии биологической обратной связи у пациентов с диссинергической дефекацией по результатам исследования с распределением 1:1 в две группы исследования (биологическая обратная связь и стандартная терапия с применением глюконата магния в дозе 1500 мг/день). Паттерн диссинергии был скорректирован у 12/13 субъектов, получавших биологическую обратную связь, и ни у одного из субъектов, получавших стандартное лечение. Помимо этого, по данным аноректальной манометрии, интраректальное давление (p < 0,0001) и индекс дефекации значительно увеличились (p < 0,01), а также значимо увеличились в группе биологической обратной связи по сравнению с исходным уровнем, но не изменились в группе стандартного лечения [15].

В работу, являвшуюся проспективным когортным исследованием A. Alborzi et al., было включено 28 пациентов с диагнозом СРК-З и диссинергической дефекацией. По результатам после проведенных шести-восьми сеансов биофидбэк-терапии тяжесть запора значительно снизилась, а показатели качества жизни повысились (оценка проводилась на основе опросника Векснера и опросника PAC-QOL для запора). Кроме того, отмечалась положительная динамика в отношении коррекции некоторых манометрических паттернов на основании таких показателей, как увеличение процента расслабления анального сфинктера, повышение внутриректального давления, а также снижение максимально переносимого объема. Клинически эти манометрические параметры важны в патофизиологии запора у пациентов с диссинергической дефекацией и играют важную роль в уменьшении симптомов у пациента [27].

В работе О.В. Крапивной и др. оценивалась эффективность биофидбэк-терапии у пациентов с рефлекторным к медикаментозной терапии СРК-З (n = 15). Авторы провели пациентам 5,9 ± 1,1 сеанса биофидбэк-терапии с оценкой динамики симптоматики СРК. После окончания лечения рефрактерных к медикаментозной терапии запоров провели 5,9 ± 1,1 сеанса биофидбэк-терапии с оценкой симптоматики СРК-З после окончания биофидбэк-терапии (период наблюдения составил 5,6 ± 1,0 мес.). Применение биофидбэк-терапии позволило достичь стойкого эффекта в 63,6% случаев у пациентов с СРК-З без диссинергии таза и в 75% случаев у больных с СРК-З и диссинергической дефекацией [28].

ВЫВОДЫ

Результаты лечения показали, что клиническая и инструментальная положительная динамика в отношении функции аноректальной зоны, нормализация стула отмечались в обеих группах у пациентов с СРК-З в сочетании с функциональным нарушением аноректальной зоны (диссинергической дефекацией). Более значимые улучшения наблюдались в группе 2 по сравнению с группой 1 по итогам проведения консервативного лечения в сочетании с биофидбэк-терапией в количестве 4 сеансов. Таким образом, по данным настоящего исследования, можно сделать вывод, что в когорте пациентов с СРК-З в сочетании с диссинергической дефекацией наиболее эффективным является применение стандартной консервативной фармакотерапии для лечения запоров в комбинации с методом по принципу биологической обратной связи в сравнении со стандартной фармакотерапией. Своевременное выявление функциональных нарушений дефекации в когорте пациентов с СРК-З позволяет восстановить утраченную функцию мышц тазового дна посредством БОС-терапии и достигнуть ремиссии заболевания.

Поступила / Received 15.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

1. Маев ИВ, Охлобыстина ОЗ, Халиф ИЛ, Андреев ДН. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. *Терапевтический архив.* 2023;95(1):38–51. https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202043.
Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(1):38–51. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202043.
2. Дичева ДТ, Андреев ДН, Щегланова МП, Парцвания-Виноградова ЕВ. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Медицинский совет.* 2018;(3):60–66. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-60-66.
Dicheva DT, Andreev DN, Scheglanova MP, Partsvania-Vinogradova EV. Irritable bowel syndrome in view of the Rome IV criteria (2016). *Meditsinskiy Sovet.* 2018;(3):60–66. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-60-66.
3. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения

новых фармакологических препаратов. *Фарматека.* 2012;(13):37–43. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8530.
Mayev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Modern Algorithms Of Management Of Patients With The Chronic Constipation Syndrome From The Perspective Of Introduction Of New Pharmacological Agents. *Farmateka.* 2012;(13):37–43. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8530.
4. 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.
5. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Outcome of biofeedback therapy in dyssynergic defecation patients with and without irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(7):593–598. https://doi.org/https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31820c6001.
6. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1042–1050. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00326.x.
7. Rao SS, Patcharatrakul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(3):423–435. https://doi.org/10.5056/jnm16060.
8. Самсонов АА, Андреев ДН, Дичева ДТ. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека.* 2014;(18):7–14. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30470.
Samsonov AA, Andreev DN, Dicheva DT. Irritable bowel syndrome from the point of view of modern gastroenterology. *Farmateka.* 2014;(18):7–14. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/30470.
9. Андреев ДН, Дичева ДТ. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет.* 2019;(3):118–124. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
Andreev DN, Dicheva DT. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(3):118–124. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
10. Андреев ДН, Бордин ДС, Вьючнова ЕС Лебедева ЕГ, Дичева ДТ, Умярова РМ, Маев ИВ. Частота сочетания функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: метаанализ исследований с использованием римских критериев III–IV пересмотра. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1099–1108 https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201849.
Andreev DN, Bordin DS, Vyuchnova ES, Lebedeva EG, Dicheva DT, Umyarova RM, Maev IV. Prevalence of combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of studies using the Rome III–IV Criteria. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(9):1099–1108. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2022.09.201849.
11. Heymen S, Jones KR, Scarlett Y, Whitehead WE. Biofeedback treatment of constipation: A critical review. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(9):1208–1217. https://doi.org/10.1007/s10350-004-6717-8.
12. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringel Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(4):428–441. https://doi.org/10.1007/s10350-006-0814-9.
13. Narayanan SP, Bharucha AE. A practical guide to biofeedback therapy for pelvic floor disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(5):21. https://doi.org/10.1007/s11894-019-0688-3.
14. Lee HJ, Jung KW, Myung SJ. Technique of functional and motility test: how to perform biofeedback for constipation and fecal incontinence. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(4):532–537. https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.4.532.
15. Rao SS, Valestin J, Brown CK, Zimmerman B, Schulze K. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):890–896. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.53.
16. Rao SS, Seaton K, Miller M, Brown K, Nygaard I, Stumbo P et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):331–338. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.023.
17. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology.* 2006;130(3):657–664. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.014.
18. Rao SSC, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, Wald A. Anorectal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1430–1442.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009.
19. Rao SSC, 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.
20. 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.
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.
21. 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.
22. Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Higuchi K, Ikeda G, Noda H et al. New classification Rome IV functional dyspepsia and subtypes. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:70. https://doi.org/10.21037/tgh.2018.09.12.
23. 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.
24. Фоменко ОЮ, Морозов СВ, Scott SM, Knowles CH, Морозов ДА, Шелыгин 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.
25. Sharma A, Herekar A, Yan Y, Karunaratne T, Rao SSC. 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.
26. Anahita S, Elham A, Fatemeh M. 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.
27. Alborzi Avanaki F, Rafiee S, Aldin Varpaei H, Taher M, Aletaha N, Allameh F. Biofeedback Treatment Can Improve Clinical Condition and Quality of Life in Patients with Pelvic Floor Dyssynergy with Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Middle East J Dig Dis.* 2023;15(1):45–52. https://doi.org/10.34172/mejdd.2023.319.
28. Крапивная ОВ, Алексеенко СА, Жавненко МЮ, Ламехова ВГ. Оценка эффективности биофидбэк-терапии у пациентов с синдромом раздраженной кишки с запором. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2012;(1):19–22. Режим доступа: https://gastroscan.ru/literature/authors/9755.
Krapivnaya OV, Alexeenko SA, Zhavnenko MU, Lamekhova VG. Evaluation of efficiency of biofeedback therapy in irritable bowel syndrome patients with constipation. *Far East Medical Journal.* 2012;(1):19–22. (In Russ.) Available at: https://gastroscan.ru/literature/authors/9755.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев**
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, Г.Л. Юренев, Ю.А. Кучерявый**
Утверждение окончательного варианта статьи – **И.В. Маев, Г.Л. Юренев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Dmitry N. Andreev**
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, Georgy L. Yurenev, Yury A. Kucheryavyy**
Approval of the final version of the article – **Igor V. Maev, Georgy L. Yurenev**

Информация об авторах:

Гилюк Анастасия Владимировна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; 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); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; dna-mit8@mail.ru
Юренев Георгий Леонидович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; yurenev@list.ru
Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Ильинская больница; 143421, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублёвское Предместье, д. 2, корп. 2; proped@mail.ru
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); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; igormaev@rambler.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Gilyuk, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dr.gilyuk@mail.ru
Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Research Associate of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dna-mit8@mail.ru
Georgy L. Yurenev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; yurenev@list.ru
Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; proped@mail.ru
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); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6114-564X; igormaev@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-231

Оригинальная статья / Original article

Влияние антибактериальной и пробиотической терапии на восстановление сниженного уровня фекальной эластазы у пациентов без визуализационных признаков поражения поджелудочной железы

Ю.А. Кучерявый[1], https://orcid.org/0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru
Д.Н. Андреев[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru
Н.В. Новожилов[1], https://orcid.org/0009-0000-8162-7961, nnovozhilov@yandex.ru
[1] Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское Предместье, д. 2, корп. 2
[2] Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме
Введение. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) при низком уровне фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) нередко маскируется под симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ). При этом заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина оказывается низкоэффективной.
Цель. Изучить терапевтическую эффективность рифаксимина-альфа у пациентов с низкими уровнями ФЭ-1 без визуализационных признаков поражения поджелудочной железы.
Материалы и методы. В исследование были включены 35 амбулаторных пациентов с низкими уровнями ФЭ-1 (менее 200 мкг/г), рефрактерными клиническими проявлениями, характерными для заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта, и без признаков поражения поджелудочной железы по данным визуализационных методов исследования. Общая длительность лечения составила 15 нед., в ходе которых пациенты получали 6 чередующихся циклов терапии по 14 дней: рифаксимином-альфа и пробиотиком. Рифаксимин-альфа назначался в дозе 1 200 мг в сутки на 3 приема по 400 мг в течение 14 дней. Пробиотическая терапия на 14 дней включала штамм *Lacticaseibacillus paracasei* DG (*L. paracasei* DG) в связи с тем, что у пациентов отмечались как диарея, так и запоры. *L. paracasei* DG без пребиотика назначался при доминировании диареи. Прием *L. paracasei* DG с пребиотиком рекомендовался при доминировании запора по 1 капсуле/саше сроком на 3 нед.
Результаты. Отмечен статистически значимый регресс ($p < 0,05$) всех первичных жалоб. Медианный уровень ФЭ-1 значимо повысился с 76,0 (95% ДИ: 48,9–113,0) до 290 (95% ДИ: 260,0–332,3) мкг/г ($p < 0,0001$). Нормализация уровня ФЭ-1 была отмечена у 32 пациентов (91,4%) ($p < 0,0001$).
Заключение. Одной из доминирующих причин низкой ФЭ-1 у пациентов с кишечной симптоматикой и отсутствием объективных признаков поражения поджелудочной железы может являться СИБР. Цикличная терапия рифаксимином-альфа и пробиотиком на основе штамма *L. paracasei* DG позволила добиться регресса клинических проявлений, улучшения качества жизни и нормализации уровня ФЭ-1 спустя 15 нед. лечения у большинства пациентов.

Ключевые слова: диагностика ВНПЖ, СИБР, рифаксимин-альфа, пробиотики, пребиотики

Для цитирования: Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Новожилов НВ. Влияние антибактериальной и пробиотической терапии на восстановление сниженного уровня фекальной эластазы у пациентов без визуализационных признаков поражения поджелудочной железы. *Медицинский совет*. 2025;19(8):187–192. https://doi.org/10.21518/ms2025-231.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of antibacterial and probiotic therapy on the restoration of low fecal elastase levels in patients without imaging findings of pancreatic injuries

Yury A. Kucheryavyy[1], https://orcid.org/0000-0001-7760-2091, proped@mail.ru
Dmitriy N. Andreev[2]✉, https://orcid.org/0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru
Nikita V. Novozhilov[1], https://orcid.org/0009-0000-8162-7961, nnovozhilov@yandex.ru
[1] Ilyinskaya Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo village, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia
[2] Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract
Introduction. The small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) with low levels of fecal elastase-1 (FE-1) often mimics the symptoms of of exocrine pancreatic insufficiency (EPI). In this case, enzyme replacement therapy with pancreatin preparations proves ineffective.
Aim. To study the therapeutic efficacy of rifaximin alfa in patients with low FE-1 levels without imaging findings of pancreatic injury.

© Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Новожилов НВ, 2025

Materials and methods. The study included 35 outpatients with low FE-1 levels (less than 200 μg/g), refractory clinical manifestations specific to lower gastrointestinal tract diseases, and no signs of pancreatic injuries seen on cross sectional imaging. The total duration of treatment was 15 weeks, during which patients received 6 alternating cycles each lasting 14 days: rifaximin alfa and a probiotic. Rifaximin alfa was administered at a dose of 1,200 mg per day split in 3 doses of 400 mg each for 14 days. Probiotic therapy for 14 days included Lacticaseibacillus paracasei DG (L. paracasei DG) due to the fact that patients had both diarrhea and constipation. L. paracasei DG without prebiotic was prescribed to patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. L. paracasei DG with a prebiotic was recommended to patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome at a dose of 1 capsule/sachet once a day for 3 weeks.

Results. A statistically significant regression ($p < 0.05$) of all primary complaints was observed. The median FE-1 levels significantly increased from 76.0 (95% CI: 48.9–113.0) to 290 (95% CI: 260.0–332.3) μg/g ($p < 0.0001$). Normalization of FE-1 levels was observed in 32 patients (91.4%) ($p < 0.0001$).

Conclusion. SIBO can be one of the dominant causes of low FE-1 levels in patients with intestinal symptoms and no objective signs of pancreatic injuries. Cyclic therapy with rifaximin-alpha and probiotic based on the strain *L. paracasei* DG allowed to achieve regression of clinical manifestations, improve the quality of life and normalize FE-1 levels after 15-week therapy in most patients.

Keywords: diagnostics of EPI, SIBO, rifaximin-alpha, probiotics, prebiotics

For citation: Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Novozhilov NV. Effect of antibacterial and probiotic therapy on the restoration of low fecal elastase levels in patients without imaging findings of pancreatic injuries. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):187–192. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-231.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня определение уровня фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) является широко рекомендуемым рутинным тестом для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) [1–3]. Преимуществами данного теста являются неинвазивность, высокая воспроизводимость, низкая стоимость и широкая доступность во многих клиниках мира [1, 4]. В норме уровень фекальной эластазы в кале составляет 200–500 мкг/г и более, тогда как при ВНПЖ легкой и средней степени характеризуется снижением до 100–200 мкг/г, а при тяжелой степени – менее 100 мкг/г [2–4].

Последний метаанализ продемонстрировал, что диагностика ФЭ-1 обладает достаточно высокой чувствительностью (96%, 95% ДИ: 0,79–0,99) и специфичностью (88%, 95% ДИ: 0,59–0,97) при верификации ВНПЖ в сравнении с количественной оценкой фекального жира [5]. Вместе с тем диагностическая точность данного теста при легкой ВНПЖ может существенно снижаться [6], а частота ложноположительных результатов повышаться [5]. Низкий уровень фекальной эластазы может быть обусловлен неоформленным стулом у пациента (разбавление каловых масс искажает результат), неправильным сбором образца кала (контаминация водой, мочой или нарушения условий хранения), возрастными изменениями (у пожилых людей отмечается гипофункция органов пищеварения) [7, 8]. Помимо этого, существует целый ряд заболеваний и патологических состояний, при которых может определяться снижение уровня фекальной эластазы ниже референтных значений, включая сахарный диабет, целиакию, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника (СРК), кишечные инфекционные заболевания, а также синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [7–9]. Для большинства из вышеперечисленных заболеваний характерны клинические проявления, во многом схожие с ВНПЖ (вздутие живота, флатуленция, тошнота, абдоминальная боль, а также диарея), хотя тактика диагностики и лечения абсолютно другая [8]. Классическим примером является СИБР, характеризующийся значительным увеличением количества бактерий в тонкой кишке и обладающий способностью вызывать симптомы, сходные с клиническими проявлениями ВНПЖ. При этом заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина здесь оказывается низкоэффективной [10]. Известно, что до трети пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) страдают СИБР [8], однако достоверно неизвестно, имеется ли значимая связь СИБР у пациентов с низким уровнем ФЭ и при этом отсутствием инструментальных признаков поражения поджелудочной железы.

Цель исследования – изучение терапевтической эффективности рифаксимина-альфа у пациентов с низкими уровнями ФЭ-1 без визуализационных признаков поражения поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено ретроспективное несравнительное исследование на базе отделения гастроэнтерологии АО «Ильинская больница». Включению подлежали амбулаторные пациенты с низкими уровнями ФЭ-1 (менее 200 мкг/г), рефрактерными клиническими проявлениями, характерными для заболеваний нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также без признаков поражения поджелудочной железы по данным визуализационных методов исследования.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
- снижение ФЭ-1 менее 200 мкг/г по данным двух последовательных исследований в образцах стула типа 3–4 по Бристольской шкале;
- клинические проявления, характерные для заболеваний нижних отделов ЖКТ (вздутие живота, флатуленция,

тошнота, абдоминальная боль, диарея или запор) длительностью не менее 6 мес.;

- отсутствие клинического эффекта от применения спазмолитиков, прокинетиков, про- и пребиотиков, ингибиторов протонной помпы, ферментных препаратов панкреатина в дозах до 50 000 ЕД липазы на прием пищи.

Пациент не включался в исследование, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев невключения/исключения:

- наличие патологических изменений в поджелудочной железе или желчном пузыре по данным визуализационных методов исследования (магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопического ультразвукового исследования);
- наличие атрофических и/или эрозивно-язвенных изменений по данным эзофагогастродуоденоскопии;
- наличие органической патологии по данным видеоколоноскопии;
- верифицированная целиакия, воспалительные заболевания кишечника и кишечные инфекции;
- операции на поджелудочной железе в анамнезе;
- наличие сахарного диабета;
- наличие на момент включения в исследование онкологических заболеваний;
- наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе или в настоящий момент;
- назначение антибактериальных препаратов, пробиотиков в течение 30 дней до момента начала терапии;
- назначение иммуносупрессоров, нестероидных противовоспалительных средств и цитостатиков;
- хроническая печеночная и/или почечная недостаточность;
- беременность;
- участие в других клинических интервенционных исследованиях в настоящий момент и в течение 30 дней до момента начала терапии;
- злоупотребление алкоголем или психотропными средствами и другими лекарственными препаратами в настоящее время или в течение последнего года;
- несоблюдение участником правил участия в исследовании (пропуск приема препаратов, отказ от сотрудничества, недисциплинированность и т. д.);
- возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования.

Первичный мониторинг основных анамнестических и клинических показателей включал оценку симптомов, характерных для заболеваний нижних отделов ЖКТ, характера стула, особенностей усиления симптоматики.

Общая длительность лечения составила 15 нед., в ходе которых пациенты получали последовательно 6 циклов терапии рифаксимином-альфа и пробиотиком с их чередованием (*рисунок*).

Всем пациентам, включенным в исследование, назначался Альфа Нормикс (рифаксимин-альфа) в дозе 1 200 мг в сутки на 3 приема по 400 мг в течение 14 дней. Пробиотическая терапия выбрана не случайно на базе линейки продуктов Энтеролактис, содержащей штамм *Lacticaseibacillus paracasei* DG (*L. paracasei* DG) в связи с тем, что у пациентов отмечались как диарея, так и запоры. Так, *L. paracasei* DG без пребиотика (Энтеролактис Плюс) назначался в случае доминирования диареи, прием *L. paracasei* DG с пребиотиком (Энтеролактис Дуо) рекомендовался в случае доминирования запора по 1 капсуле/саше сроком на 3 нед.

Разрешенная дополнительная терапия включала индивидуально подобранный уровень лактазы у пациентов с клиническими или лабораторными признаками лактазной недостаточности, микрокапсулированный панкреатин до 50 000 ЕД липазы на прием пищи, миотропные спазмолитики.

Последующая оценка клинических показателей, депрескрайбинг разрешенной сопроводительной терапии и уровня ФЭ-1 проводились спустя 15–20 нед. от момента начала терапии.

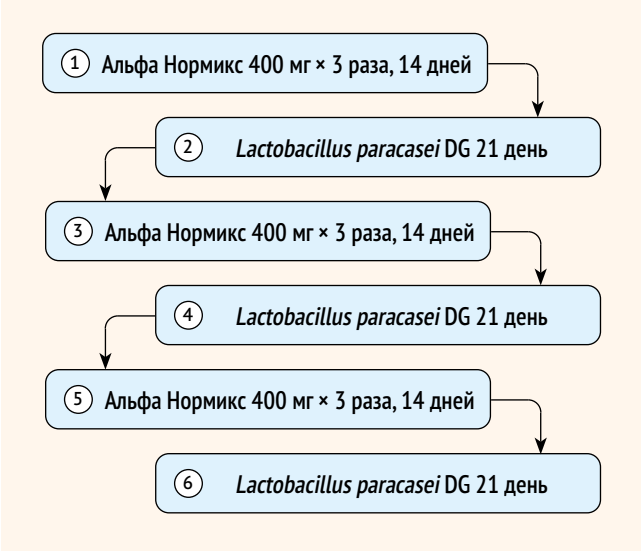
Этика

Исследование было подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 23.1.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Анализировались качественные (факт купирования отдельных симптомов) и количественные (динамика уровня ФЭ-1) конечные точки. Проверка статистических гипотез будет осуществлена с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, критерия Уилкоксона и параметрического критерия Фишера. Различия между группами могут считаться достоверными при $p < 0,05$.

Рисунок. Фармакотерапия. Всего 6 циклов, включая циклично 14-дневный курс рифаксимином-альфа (циклы 1, 3, 5), далее – 3 нед. пробиотиком (циклы 2, 4, 6)
Figure. Pharmacotherapy. In total 6 cycles, including a 14-day course of rifaximin-alpha (cycles 1, 3, 5) followed by a 3-week course of probiotic therapy (cycles 2, 4, 6)



РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция пациентов

Отбор пациентов проводился с июня 2023 г. по декабрь 2024 г. Было отобрано 35 больных, соответствующих критериям включения/невключения в исследование. Средний возраст обследованных лиц составил 41,6 ± 7,6 года, в гендерной структуре преобладали женщины (n = 22, 62,8%).

У абсолютного или доминирующего числа пациентов отмечалось вздутие живота (100%), усиление симптоматики при употреблении глютеносодержащих и молочных продуктов, а также фруктов и овощей (100%), нарастание симптоматики в течение дня (94,3%), постпрандиальное усиление симптоматики (88,6%), а также кишечные колики на высоте вздутия (74,3%). Диарея регистрировалась у 60,0% больных, тогда как запор – лишь у 14,3%. Примерно треть пациентов (34,3%) отмечали похудание и/или невозможность набрать массу тела за период до включения в исследование.

По данным лабораторного обследования первичная лактазная недостаточность (полиморфизм гена MCM6: -13910 T>C, генотип C/C) выявлена у 9 (25,7%) пациентов, что имело абсолютную корреляцию с эскалацией клинических проявлений при употреблении молочных продуктов во всех случаях. Данным больным в процессе лечения была дополнительно введена коррекция недостаточности с применением препаратов лактазы в индивидуально подобранной дозе (в среднем 8 600 ЕД лактазы на прием пищи). Уровень ФЭ-1 менее 100 мкг/г был выявлен у 22 (62,3%) пациентов настоящей выборки.

В соответствии с дизайном исследования анализ эффективности проводился спустя 15–20 нед. от начала проводимой терапии. В общем пуле пациентов отмечен статистически значимый регресс ($p < 0,05$) всех жалоб, выявленных на момент первичного скрининга (*таблица*). Медианный уровень ФЭ-1 значимо повысился с 76,0 (95% ДИ: 48,9–113,0) до 290 (95% ДИ: 260,0–332,3) мкг/г ($p < 0,0001$). Нормализация уровня ФЭ-1 была отмечена у 32 пациентов (91,4%) ($p < 0,0001$). Помимо этого, на фоне терапии у превалирующего числа пациентов удалось добиться постепенной отмены терапии спазмолитиками и препаратами панкреатина.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФЭ-1 – это протеолитический фермент, секретируемый экзокринной частью поджелудочной железы и составляющий около 6% от общего пула продуцируемых ферментов этого органа [11]. ФЭ-1 связывается с солями желчных кислот и минимально разрушается при прохождении через ЖКТ, что делает ее пригодной для диагностики ВНПЖ [12]. Именно вышеперечисленное, включая высокую доступность и дешевизну, определяет данный тест как наиболее частый рутинный инструмент диагностики ВНПЖ в клинической практике [1, 2].

Целью настоящего исследования явилась оценка терапевтической эффективности рифаксимина-альфа у пациентов с низкими уровнями ФЭ-1 без визуализационных признаков поражения поджелудочной железы. В первичный скрининг включено 35 пациентов с низкими уровнями

Таблица. Основные данные клинического обследования пациентов до и после терапии

Table. Key findings of clinical examination of patients before and after therapy

Признак	Частота до лечения, n (%)	Частота после лечения, n (%)
Симптоматика и ее характер		
Вздутие живота	35 (100%)	6 (17,1%)*
Абдоминальный дискомфорт или боли	19 (54,3%)	5 (14,2%)*
Кишечные колики на высоте вздутия	26 (74,3%)	2 (5,7%)*
Постпрандиальное усиление симптоматики	31 (88,6%)	7 (20%)*
Нарастание симптоматики в течение дня	33 (94,3%)	5 (14,2%)*
Ночная симптоматика	5 (14,3%)	0 (0%)*
Диарея	21 (60,0%)	1 (2,8%)*
Запор	5 (14,3%)	0 (0%)*
Неустойчивый стул	3 (8,6%)	2 (5,7%)
Похудание и/или невозможность набрать массу тела	12 (34,3%)	0 (0%)*
Усиление симптоматики при употреблении глютеносодержащих и молочных продуктов, а также фруктов и овощей	35 (100%)	2 (5,7%)*
Лабораторная диагностика		
Лактазная недостаточность, генотип C/C	9 (25,7%)	неприменимо
ФЭ-1 менее 200 мкг/г	35 (100%)	3 (8,6%)*
ФЭ-1 менее 100 мкг/г	22 (62,3%)	0 (0%)*
Сопутствующая фармакотерапия		
Спазмолитики	21 (60,0%)	0 (0%)*
Препараты панкреатина	26 (74,3%)	0 (0%)*

Примечание. * – $p < 0,05$.

ФЭ-1 (менее 200 мкг/г), клиническими проявлениями, характерными для заболеваний нижних отделов ЖКТ, а также без признаков поражения поджелудочной железы по данным визуализационных методов исследования (МРХПГ, МСКТ или МРТ). После курса терапии (6 циклов терапии рифаксимином-альфа и пробиотиком с их чередованием) отмечен статистически значимый регресс всех жалоб, выявленных на момент первичного скрининга ($p < 0,05$). Помимо этого, у превалирующего количества пациентов (91,4%) отмечена нормализация уровня ФЭ-1 после лечения. В целом наше исследование показывает, что одной из доминирующих причин низкой ФЭ-1 у пациентов с кишечной симптоматикой и отсутствием объективных признаков поражения поджелудочной железы по данным МРХПГ и МСКТ может являться СИБР. Мы не проводили дыхательные водородные тесты (ДВТ) нашим пациентам, однако эмпирическое назначение рифаксимина-альфа продемонстрировало

существенный регресс симптоматики, что говорит о корректности нашей изначальной концепции. В пользу данной концепции о релевантности СИБР говорят и полученные данные о сопутствующей терапии пациентов, когда удалось добиться депрескрайбинга спазмолитиков и препаратов панкреатина во всех случаях (100%).

Стоит отметить, что истинная распространенность СИБР в популяции неизвестна, однако у лиц с гастроэнтерологическими жалобами она может превышать 30% [13, 14], достигая 36,7% при СРК, 69% при функциональной диарее, 78% при функциональных запорах и 85% при тонкокишечной дисфункции с пониженной абсорбционной способностью и повышенной проницаемостью в тонкой кишке [14]. В данной популяции высок риск вторичных ассоциированных с СИБР заболеваний и патологических состояний, включая снижение ФЭ-1, мимикрирующее под первичную ВНПЖ. Так, при СИБР в тонкой кишке активно размножаются условно-патогенные бактерии, часть из которых продуцируют собственные протеазы, способные разрушать ФЭ-1 [15]. Помимо этого, ряд микроорганизмов могут продуцировать органические кислоты, изменяя pH в просвете кишечника, тогда как в кислой среде многие ферменты поджелудочной железы теряют свою стабильность и быстрее деградируют [8, 16]. Отдельно стоит отметить, что СИБР часто сопровождается диареей, что искажает результат теста на ФЭ-1 из-за разбавления каловых масс [7, 8].

В целом же связь СИБР с низкими уровнями ФЭ-1 многофакторная и в первую очередь определяется изменением микробиоты кишечника. В исследовании F. Frost et al. [17], включавшем 1 795 добровольцев без заболеваний поджелудочной железы, с изучением микробиоты методом секвенирования гена 16S рРНК было показано, что частота снижения ФЭ-1 у лиц без заболеваний ЖКТ достигла 9,5%. Авторы показали, что колебания уровней ФЭ-1 были достоверно связаны ($p < 0,0001$) с изменениями разнообразия микробиоты больше, чем с возрастом, полом, индексом массы тела, курением, потреблением алкоголя или диетическими факторами. Значительные изменения выявлены в 30 таксонах у лиц со сниженной ФЭ-1. Снижение секреции по данным s-МРХПГ (проводилась 435 больным) также ассоциировано с изменениями микробного разнообразия ($p < 0,0002$), но в меньшей степени, чем с изменениями ФЭ-1 (в 2,5 раза). Увеличение +121% *Prevotella* ($q < 0,0001$) и уменьшение *Bacteroides* -38% ($q < 0,0001$) у лиц со сниженной ФЭ-1 указывали на переход от энтеротипа 1 к энтеротипу 2 [17]. Таким образом, функция ацинарных клеток поджелудочной железы в настоящее время является единственным наиболее значимым фактором макроорганизма, связанным с изменениями состава микробиоты кишечника. Низкая ФЭ-1 была ассоциирована с уменьшением «филогенетического разнообразия» / индекса альфа-разнообразия, чрезмерным ростом бактерий, что может снизить устойчивость макроорганизма к желудочно-кишечным инфекциям и быть сопричиной персистирующего СИБР. В более чем 65% случаев ВНПЖ ассоциирована со снижением ФЭ-1 без уменьшения экзокринной секреции поджелудочной железы, т. е. данные случаи стоит рассматривать как ВНПЖ вторичного генеза. А раз так, то данный вид ВНПЖ является не просто корректируемым, а высоковероятно излечимым, поскольку его основной причиной является скомпрометированный тонкокишечный микробиом. Стоит отметить, что бактерии рода *Prevotella*, увеличение которых выявлено у лиц с низкой ФЭ-1 в этом исследовании, характеризуются провоспалительной активностью [18], доказана способность некоторых видов *Prevotella* продуцировать сероводород, а значит, обладать выраженной протеолитической активностью с возможной деградацией и ФЭ-1 в том числе [19]. Уровень ФЭ-1 не коррелирует с условно-патогенной микрофлорой при ХП [20], а значит, снижение ФЭ-1 может объясняться только изменением качественного и количественного состава нормобиоты, что и происходит при СИБР.

Таким образом, у пациентов с клиническими признаками, характерными для ВНПЖ, а также низкой ФЭ-1 и отсутствием или низкой эффективностью заместительной ферментной терапии с применением панкреатина целесообразно проведение ДВТ с использованием глюкозы или лактулозы для диагностики СИБР. Верификация данного патологического состояния требует назначения рифаксимина-альфа для его эрадикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее ретроспективное исследование продемонстрировало, что одной из доминирующих причин низкой ФЭ-1 у пациентов с кишечной симптоматикой и отсутствием объективных признаков поражения поджелудочной железы по данным МРХПГ и МСКТ может являться СИБР. Цикличная терапия рифаксимином-альфа и пробиотиками на основе *L. paracasei* DG позволила добиться регресса клинических проявлений у пациентов, улучшения качества их жизни, а также нормализации уровня ФЭ-1 спустя 15 нед. лечения у превалирующего числа больных.

Поступила / Received 25.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

1. Vujasinovic M, Iglesia D, Dominguez-Muñoz JE, Löhr JM. Recommendations from the European guidelines for the diagnosis and therapy of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology.* 2025;25(3):293–300. https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.02.015.
2. Domínguez-Muñoz JE, D Hardt P, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119–1130. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4524-z.
3. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиханов РБ, Бакулин ИГ и др. Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб». Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):13–26. https://doi.org/10.26442/terarkh201890813-26.
Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alikhanov RB, Bakulin IG et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2018;90(8):13–26. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/terarkh201890813-26.
4. Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Кузьмина ТН, Малых МВ, Кирюкова МА, Никольская КА, Бордин ДС. *Диагностика и коррекция внешнесекреторной недостаточности при заболеваниях поджелудочной железы: мето-*

дические рекомендации. М.: ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; 2022. 36 с. Режим доступа: https://niioz.ru/upload/iblock/909/909fc6bcfb59f3026222863a4c18bc32.pdf.
5. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(8):1220–1228.e4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.027.
6. Tod J, Fine D. Fecal elastase: a useful test for pancreatic insufficiency? *Dig Dis Sci.* 2010;55(10):2709–2711. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1409-9.
7. Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol.* 2019;12(1):67–73. https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101171.
8. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J Clin Med.* 2021;10(24):5779. https://doi.org/10.3390/jcm10245779.
9. Smith K, Barnett K, Begley J, Crouch E, Weaver S. PTU-174 Low Faecal Elastase is not always Due to Pancreatic Insufficiency. *Gut.* 2013;62(Suppl. 1):A119–A120. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304907.264.
10. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН, Ивашкина НЮ. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2016;(3):118–125. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/wkxuft.
Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Ivashkina NYu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: clinical relevance, criteria of diagnostics and therapeutic management. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2016;(3):118–125. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/wkxuft.
11. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996;42(2):222–226. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8595714/.
12. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(6):733–750. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x.
13. Liu Chen Kiow J, Bellila R, Therrien A, Sidani S, Bouin M. Predictors of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Symptomatic Patients Referred for Breath Testing. *J Clin Med Res.* 2020;12(10):655–661. https://doi.org/10.14740/jocmr4320.
14. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasilieva E, Zharikov Y, Suslov A et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol.* 2023;29(22):3400–3421. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i22.3400.
15. Hou JJ, Wang X, Li Y, Su S, Wang YM, Wang BM. The relationship between gut microbiota and proteolytic activity in irritable bowel syndrome. *Microb Pathog.* 2021;157:104995. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104995.
16. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut.* 2005;54(Suppl. 6):vi1–vi28. https://doi.org/10.1136/gut.2005.065946.
17. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, Bülow R, Kühn JP, Franke A et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology.* 2019;156(4):1010–1015. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.047.
18. Larsen JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology.* 2017;151(4):363–374. https://doi.org/10.1111/imm.12760.
19. Washio J, Sato T, Koseki T, Takahashi N. Hydrogen sulfide-producing bacteria in tongue biofilm and their relationship with oral malodour. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 9):889–895. https://doi.org/10.1099/jmm.0.46118-0.
20. Frost F, Weiss FU, Sendler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00232. https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000232.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.А. Кучерявый**
Концепция и дизайн исследования – **Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев**
Написание текста – **Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Н.В. Новожилов**
Сбор и обработка материала – **Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Н.В. Новожилов**
Обзор литературы – **Д.Н. Андреев, Н.В. Новожилов**
Анализ материала – **Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Н.В. Новожилов**
Статистическая обработка – **Н.В. Новожилов**
Редактирование – **Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Ю.А. Кучерявый**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yury A. Kucheryavyy**
Study concept and design – **Yury A. Kucheryavyy, Dmitriy N. Andreev**
Text development – **Yury A. Kucheryavyy, Dmitriy N. Andreev, Nikita V. Novozhilov**
Collection and processing of material – **Yury A. Kucheryavyy, Dmitriy N. Andreev, Nikita V. Novozhilov**
Literature review – **Dmitriy N. Andreev, Nikita V. Novozhilov**
Material analysis – **Yury A. Kucheryavyy, Dmitriy N. Andreev, Nikita V. Novozhilov**
Statistical processing – **Nikita V. Novozhilov**
Editing – **Yury A. Kucheryavyy, Dmitriy N. Andreev**
Approval of the final version of the article – **Yury A. Kucheryavyy**

Информация об авторах:

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское Предместье, д. 2, корп. 2; proped@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); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; dna-mit8@mail.ru
Новожилов Никита Викторович, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское Предместье, д. 2, корп. 2; nnovozhilov@yandex.ru

Information about the authors:

Yury A. Kucheryavyy, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Ilyinskaya Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo village, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; proped@mail.ru
Dmitriy N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dna-mit8@mail.ru
Nikita V. Novozhilov, Gastroenterologist of the Department of Gastroenterology, Ilyinskaya Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Predmestie St., Glukhovo village, Krasnogorsk, Moscow Region, 143421, Russia; nnovozhilov@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2025-233

Клинический случай / Clinical case

Сложность дифференциальной диагностики болезни Крона и хронической абдоминальной ишемии: клиническое наблюдение

Д.Д. Мухаметова[1]✉, muhdilyara@gmail.com, **И.А. Каюмова[1], Ф. Эмади[1], А.Р. Киршина[2], А.Х. Одинцова[2], М.С. Андреев[2], Р.М. Нуретдинов[2], Д.И. Абдулганиева[1,2]**

[1] Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

[2] Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

Резюме

В статье представлен клинический случай синдрома хронической абдоминальной ишемии (ХАИ), связанный с окклюзией верхней и нижней брыжеечной артерии в сочетании с окклюзией инфраренального отдела аорты, подвздошных артерий на фоне атеросклероза висцеральных ветвей аорты и артерий нижних конечностей. Под данным синдромом понимают патологический процесс, который характеризуется хронической гипоперфузией органов брюшной полости вследствие гемодинамически значимых стенозов или окклюзий висцеральных ветвей брюшной аорты. ХАИ является редкой причиной боли в животе, но она связана с высокой смертностью и часто представляет диагностическую проблему для врачей. Отличительной особенностью данного заболевания является неспецифичность клинических проявлений, в связи с этим может протекать под маской целого ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, как в данном клиническом наблюдении – пациент наблюдался полгода с диагнозом болезнь Крона. Для снижения количества диагностических ошибок и своевременной терапии требуется включение методов сосудистой визуализации – компьютерной томографической ангиографии сосудов брюшной полости в алгоритм диагностики пациента с абдоминальным болевым синдромом и снижением веса у больных старших возрастных групп, особенно при наличии факторов риска атеросклероза. КТ-ангиография выявила у пациента окклюзию инфраренального отдела аорты, окклюзию верхней брыжеечной артерии и нижней брыжеечной артерии, стеноз чревного ствола до 30%. Также уникальностью данного случая явилось проведение протезирования верхней брыжеечной артерии и бифуркационного аорто-бедренного аллопротезирования в рамках одного оперативного вмешательства, что иллюстрирует современные возможности сосудистой хирургии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, окклюзия брыжеечной артерии, диагностика, терапия

Благодарности: работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан «Научно-техническое развитие Республики Татарстан».

Для цитирования: Мухаметова ДД, Каюмова ИА, Эмади Ф, Киршина АР, Одинцова АХ, Андреев МС, Нуретдинов РМ, Абдулганиева ДИ. Сложность дифференциальной диагностики болезни Крона и хронической абдоминальной ишемии: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2025;19(8):194–200. https://doi.org/10.21518/ms2025-233.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulty of differential diagnosis of Crohn's disease and chronic abdominal ischemia: Case report

Dilyara D. Mukhametova[1]✉, muhdilyara@gmail.com, **Irina A. Kayumova[1], Forough Emadi[1], Aygul R. Kirshina[2], Alfiya Kh. Odintsova[2], Mikhail S. Andreev[2], Rifkat M. Nuretdinov[2], Diana I. Abdulganieva[1,2]**

[1] Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

[2] Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Trakt St., Kazan, 420000, Russia

Abstract

This article presents a clinical case of chronic abdominal ischemic syndrome caused by occlusion of both the superior and inferior mesenteric arteries, combined with infrarenal aortic occlusion and iliac artery involvement, secondary to atherosclerosis of the visceral aortic branches and lower extremity arteries. Chronic abdominal ischemic syndrome is a pathological process characterized by chronic hypoperfusion of abdominal organs due to hemodynamically significant stenosis or occlusion of the visceral branches of the abdominal aorta. This syndrome is a rare cause of abdominal pain, but it is associated with high mortality and often presents a diagnostic problem for physicians. A distinctive feature of this condition is its nonspecific clinical presentation, which may mimic various gastrointestinal disorders, as demonstrated in this case report. Consequently, to reduce the number of diagnostic errors and provide timely therapy, vascular imaging modalities, such as computed tomography (CT) angiography, should be incorporated into the diagnostic algorithm for elderly patients presenting with chronic abdominal pain and weight loss, particularly those with atherosclerotic risk factors. CT angiography revealed occlusion of the infrarenal aorta,

© Мухаметова ДД, Каюмова ИА, Эмади Ф, Киршина АР, Одинцова АХ, Андреев МС, Нуретдинов РМ, Абдулганиева ДИ, 2025

occlusion of the superior mesenteric artery and inferior mesenteric artery, and stenosis of the celiac trunk up to 30%. A unique aspect of this case was the simultaneous surgical reconstruction involving superior mesenteric artery bypass and aortobifemoral grafting via a single operative approach, highlighting advanced capabilities in modern vascular surgery.

Keywords: inflammatory bowel disease, atherosclerosis, mesenteric artery occlusion, diagnostics, therapy

Acknowledgment: the work was carried out with financial support from the grant of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, provided to young candidates of science (postdoctoral students) for the purpose of defending a doctoral dissertation, carrying out research work, and also performing work functions in scientific and educational organizations of the Republic of Tatarstan "Scientific and Technical Development of the Republic of Tatarstan".

For citation: Mukhametova DD, Kayumova IA, Emadi F, Kirshina AR, Odintsova AKh, Andreev MS, Nuretdinov RM, Abdulganieva DI. Difficulty of differential diagnosis of Crohn's disease and chronic abdominal ischemia: Case report. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(8):194–200. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2025-233.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром хронической абдоминальной ишемии (ХАИ) представляет собой патологический процесс, характеризующийся хронической гипоперфузией органов брюшной полости вследствие гемодинамически значимых стенозов или окклюзий висцеральных ветвей брюшной аорты, а именно чревного ствола, верхней брыжеечной и нижней брыжеечной артерий, которые обеспечивают кровоснабжение кишечника [1]. ХАИ чаще диагностируется у женщин старше 60 лет с выраженным атеросклерозом и сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями [2]. Частоту встречаемости ХАИ оценить довольно сложно в связи с многообразием клинических проявлений, трудностью диагностики и отсутствием крупных исследований [1, 3]. При этом стеноз брыжеечной артерии является частой находкой, который регистрируется в посмертных заключениях или дуплексных ультразвуковых исследованиях, встречается при 6–29% случаев и может достигать 67% у лиц в возрасте 80 лет и старше. Тем не менее, только у небольшого числа пациентов со стенозом брыжеечной артерии развивается ХАИ, поскольку кишечник имеет хорошо развитое коллатеральное кровообращение [3].

ХАИ является редкой причиной боли в животе, но она связана с высокой смертностью и часто представляет диагностическую проблему для врачей, поскольку ее симптомы неспецифичны [2]. Тем не менее, ХАИ остается недооцененным, недодиагностированным и недолеченным заболеванием [3, 4]. Одной из причин поздней диагностики и неадекватного лечения можно назвать недостаточное внимание к этой проблеме. В связи с вышесказанным актуально представить следующий клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 64 лет был госпитализирован 20.02.2025 в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» (РКБ) с жалобами на режущие боли по всему животу, усиливающиеся после приема пищи, сопровождающиеся учащенным водянистым стулом до 7–10 раз в сут. с примесью крови в небольшом объеме, значительную потерю веса (около 21 кг за 7 мес.), боли в нижних конечностях, возникающие при ходьбе на 100 метров и более, вынужден использовать трость.

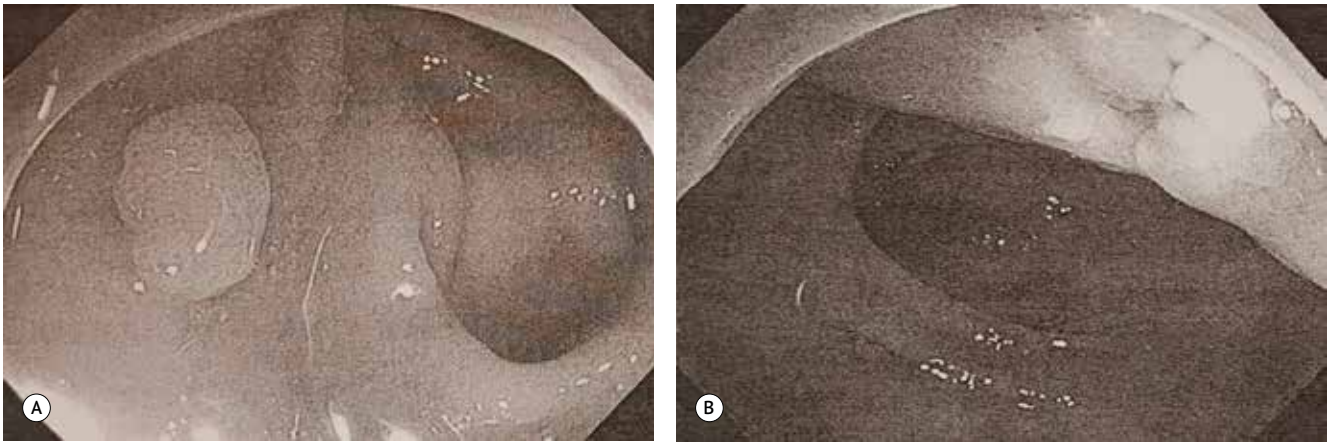
Из анамнеза известно, что впервые подобные боли и диарея появились в августе 2024 г., в связи с чем пациент обратился к терапевту по месту жительства, была проведена колоноскопия (*рис. 1*), где в восходящей ободочной кишке выявлены три язвенных дефекта, размерами от 2 х 5 до 2 х 9 мм. В области купола слепой кишки, на баугиниевой заслонке и поперечно-ободочной кишке выявлены эпителиальные образования размером 5–7 мм. Слизистая сигмовидной кишки на всем протяжении раздражена. Эндоскопическая картина сигмоидита. По результатам биопсии эпителиальных образований толстой кишки – гиперпластические и аденоматозные полипы с низкой и высокой степенью дисплазии.

Слизистая терминального участка подвздошной кишки розовая на всем протяжении. Сосудистый рисунок на всем протяжении прослеживается. Между 1-й и 3-й складками от баугиниевой заслонки в восходящей ободочной кишке три язвенных дефекта, размерами от 2 х 5 до 2 х 9 мм. В области купола слепой кишки эпителиальное образование размером 7 мм. На баугиниевой заслонке эпителиальное образование размером 7 мм. В правой половине поперечно-ободочной кишки ближе к печеночному углу эпителиальное образование размером 7 мм. В левой половине поперечно-ободочной кишки ближе к печеночному углу эпителиальное образование размером 5 мм. На 45 см от анального жома в нисходящей ободочной кишке эпителиальное образование размером 9 мм. Слизистая сигмовидной кишки на всем протяжении раздражена. Эндоскопическая картина сигмоидита (*рис. 1*).

Гастроэнтерологом по месту жительства был выставлен диагноз «болезнь Крона толстой кишки, впервые выявленная», рекомендовано лечение препаратом месалазин 3,6 г, спазмолитическая терапия – мебеверин и ферментные препараты. На фоне данной терапии отмечен временный положительный эффект: уменьшение выраженности болевого синдрома, однако диарея сохранялась.

В связи с усилением диареи, прогрессирующим снижением массы тела и нарастающими болями в животе пациент проходил обследование в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала» (РКОД). Повторная колоноскопия

Рисунок 1. Илеоколоноскопия пациента К.
Figure 1. Ileocolonoscopy of patient K.



Примечание. А – полип ободочной кишки, В – язвенный дефект восходящей ободочной кишки.

от 12.12.2024 выявила, что слизистая оболочка сигмовидной кишки гиперемирована, отечная, множество эрозий и изъязвлений, часть покрыты фибрином. Просвет остальных отделов толстой кишки не деформирован, складки выражены, тонус усилен, слизистая оболочка розовая, сосудистый рисунок прослеживается. На биопсии многочисленные эозинофилы, расположенные внутриэпителиально и в собственной пластинке слизистой оболочки. Сохранение множественных изъязвлений и эрозий в толстой кишке свидетельствует о возможной болезни Крона.

Для дальнейшего обследования и подбора терапии пациент был направлен на плановую госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение РКБ.

Из анамнеза жизни известно, что с 1998 г. выраженные боли в суставах нижних конечностей, отмечалась выраженная ограниченность самостоятельного передвижения, выставлен диагноз «синдром Рейтера», пройден курс терапии с хорошим эффектом. Страдает артериальной гипертензией около 5 лет, принимает эпизодически лизиноприл, также имеется перемежающаяся хромота последний год, не наблюдался. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена (мать умерла от острого нарушения мозгового кровообращения). Аллергических реакций не отмечает. Курение с 15 лет по 4 сигареты в день.

Эпидемиологический анамнез: контакта с инфекционными больными не было, за пределы Республики Татарстан не выезжал.

По данным объективного осмотра: состояние средней степени тяжести, масса тела 50 кг, рост 163 см, индекс массы тела 18,8 кг/м^2 (нормальная масса тела), телосложение астеническое. Кожные покровы бледные, чистые, сухие, тургор кожи снижен. Периферические лимфатические узлы не пальпируются, температура тела 36,4°С. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движение – 18 в мин, SpO2 99%. Тоны сердца приглушенные. Шумы сердца не выслушиваются. Пульс и частота сердечных сокращений 75 уд/мин. АД 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот обычной формы, кишечные шумы выслушиваются, при поверхностной пальпации незначительно болезненный по ходу толстой кишки. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена, размеры печени по Курлову 9*8*7 см. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

21.02.2025 при первичном обследовании в общем анализе крови были выявлены признаки системного воспаления – ускорение СОЭ до 24 мм/ч (норма 1–10 мм/ч), лейкоцитоз 11,64 х 10^9/л (норма 4,00–9,00 х 10^9/л), лимфоцитоз 4,03 х 10^9/л (норма 0,76–3,50 х 10^9/л), нейтрофилия 6,93 х 10^9/л (норма 1,80–6,48 х 10^9/л), гемоглобин был в норме – 139 х 10^{12}/л. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня С-реактивного белка до 6,3 мг/л (норма до 5,0 мг/л), повышение уровня альфа-2 глобулинов до 11,7% (норма 6,9–10,8%) и признаки дислипидемии – общий холестерин 4,72 ммоль/л (норма 0–5,17ммоль/л), липопротеиды низкой плотности – 3,41 ммоль/л (норма 2,59–4,12), липопротеиды высокой плотности – 0,77 ммоль/л (норма 0,90–1,68). Исследование кала на скрытую кровь – отрицательно. Копрологическое исследование без особенностей.

26.02.2025 была проведена обзорная рентгенография органов брюшной полости и выявлены тонкокишечные воздушные арки без уровней жидкости в центре и подвздошной области, свободного газа под диафрагмой нет.

28.02.2025 было проведено УЗИ кишечника (*рис. 2*), выявлено расширение ободочной кишки, утолщение стенки толстой кишки в области селезеночного изгиба, нисходящей и сигмовидной кишки до 4 мм, в подслизистом слое визуализируются гиперэхогенные участки, что косвенно может говорить о наличии язвенных дефектов, при цветовой допплерографии определяется отсутствие кровотока. Данные УЗ-признаки воспалительных изменений ободочной кишки.

Учитывая наличие факторов риска атеросклероза – мужской пол, пожилой возраст, курение, наличие артериальной гипертензии, дислипидемии, синдрома Лериша, характерные постпрандиальные боли в животе, снижение веса и отсутствие кровотока в утолщенной кишечной стенке при УЗИ, проведена компьютерная томографическая (КТ) ангиография сосудов брюшной полости (*рис. 3*), в ходе которой были выявлены окклюзия инфраренального отдела аорты, окклюзия верхней брыжеечной артерии

Рисунок 2. УЗИ кишечника пациента, выявившее утолщение кишечной стенки максимально до 3,5–4,0 мм, при цветовой допплерографии определяется отсутствие кровотока

Figure 2. Intestinal ultrasound findings in the patient -demonstrated bowel wall thickening measuring up to 3.5–4.0 mm in maximal dimension, with color Doppler imaging showing complete absence of vascular flow

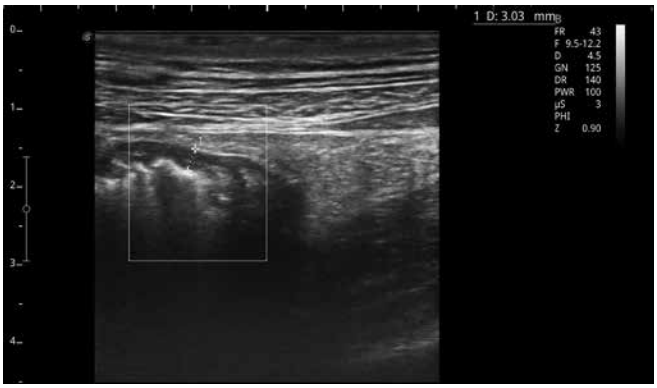
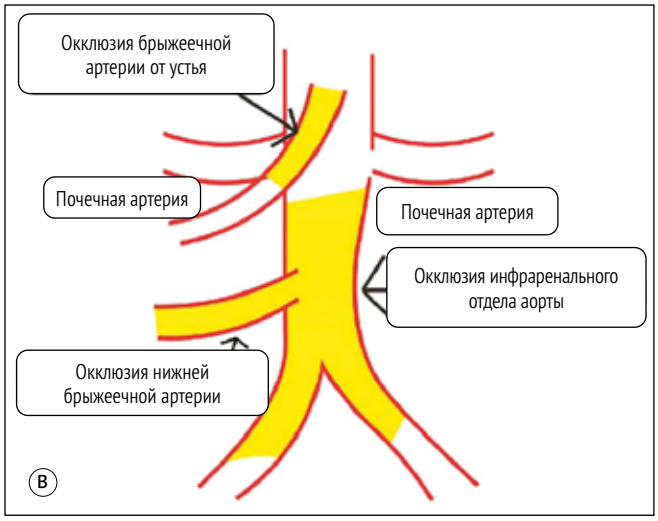


Рисунок 3. Компьютерная томографическая ангиография пациента, выявившая окклюзию инфраренального отдела аорты, окклюзию верхней брыжеечной артерии и нижней брыжеечной артерии, стеноз чревного ствола до 30%

Figure 3. CT angiography findings in the patient revealed: complete occlusion of the infrarenal abdominal aorta, occlusion of both the superior mesenteric artery (SMA) and inferior mesenteric artery (IMA), hemodynamically significant stenosis (30%) of the celiac trunk



Примечание. A – КТ ангиография, B – схематическое изображение данных, полученных при КТ ангиографии.

(ВБА) и нижней брыжеечной артерии (НБА), стеноз чревного ствола до 30%.

Был выставлен клинический диагноз «Хронические сосудистые болезни кишечника. Хроническая абдоминальная ишемия. Атеросклероз аорты. Атеросклероз висцеральных ветвей аорты. Окклюзия ВБА, НБА, интранефрального отдела аорты. Синдром Лериша. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Окклюзия подвздошных артерий с обеих сторон. Хроническая артериальная недостаточность 2Б стадии обеих нижних конечностей. Дислипидемия. Артериальная гипертензия 2 стадии, целевой уровень АД не достигнут. Целевое АД < 139/79 мм рт. ст. Остеоартрит, полиартрит, ФН 2».

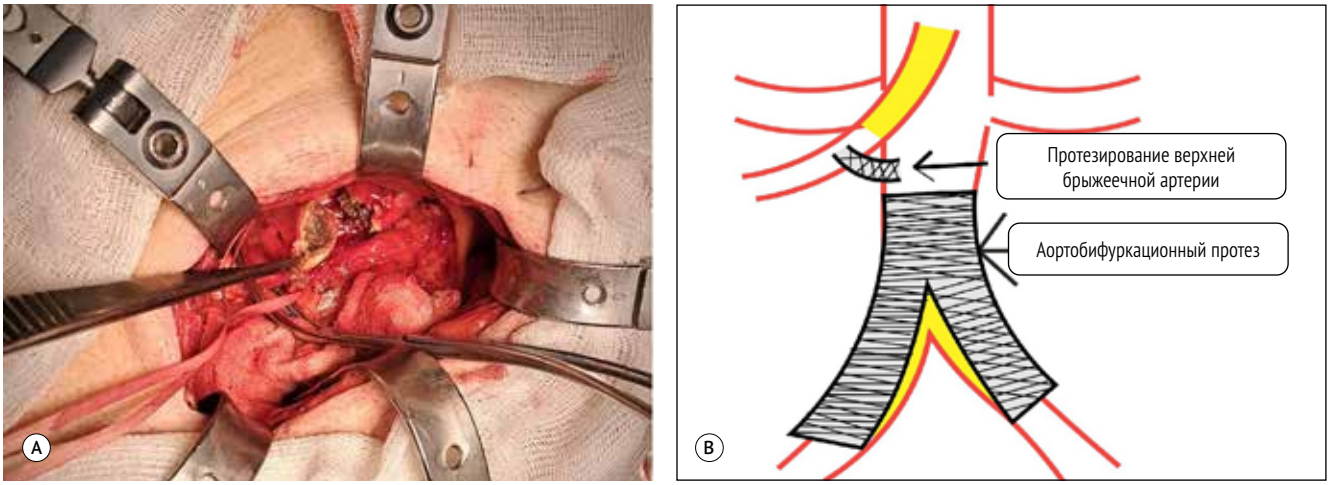
В гастроэнтерологическом отделении пациенту назначено следующее медикаментозное лечение – внутрь кеторол, аторвастатин, омепразол и подкожно эноксапарин натрия. Для проведения оперативного вмешательства пациент был переведен в отделение сосудистой хирургии РКБ.

04.03.2025 было выполнено аорто-бедренное бифуркационное шунтирование. При проведении оперативного вмешательства было обнаружено, что ВБА не пульсирует, окклюзия от устья на протяжении 5 см. Выполнено протезирование ВБА протезом «Bard» 7 мм. Схема операции представлена на *рис. 4*.

После оперативного лечения состояние пациента значительно улучшилось: нормализовался стул, исчезла боль в животе. Пациент стал передвигаться самостоятельно без дополнительных ортопедических приспособлений. При выписке пациенту было рекомендовано дробное питание, гиполипидемическая диета, ограничение тяжелых физических нагрузок в течение 3 мес., ацетилсалициловая кислота 100 мг постоянно, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день постоянно, аторвастатин 20 мг 1 раз в день постоянно, под контролем функциональных проб печени и креатинфосфокиназы, контроль липидного профиля, ЭКГ и эхокардиография в плановом порядке.

● ***Рисунок 4.*** Интраоперационная фотография оперативного вмешательства – бифуркационное аорто-бедренное аллопротезирование и протезирование верхней брыжеечной артерии

● ***Figure 4.*** Intraoperative photograph of the surgical procedure demonstrating bifurcational aortofemoral allograft reconstruction with superior mesenteric artery bypass



Примечание. А – вскрыт инфраренальный отдел аорты, внутри аорты визуализируется атероматоз и старые тромботические массы. В – схематическое изображение оперативного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика хронической абдоминальной ишемии в клинической практике представляет собой сложную задачу [5]. Нередко первоначально пациенты подвергаются широкому спектру диагностических процедур для исключения более распространенных причин абдоминального болевого синдрома и снижения веса, таких как язвенная болезнь желудка, воспалительные заболевания кишечника и онкологические заболевания [6]. В данном клиническом случае проводилась дифференциальная диагностика ХАИ с болезнью Крона (БК). Более 70% пациентов с ХАИ сообщают о наличии постпрандиальной боли в животе, часто описываемой как тупая и спастическая, которая обычно начинается в течение 30 мин после приема пищи и длится от 1 до 2 ч. По мере прогрессирования боли в животе с течением времени многие пациенты избегают приема пищи из-за появления страха перед едой [7]. Потеря веса является ключевой особенностью и присутствует у более чем 60% пациентов. Менее типичные симптомы включают тошноту, рвоту, диарею или запор. ХАИ чаще диагностируется у женщин старше 60 лет с выраженным атеросклерозом и сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями [2, 3]. Болезнь Крона, напротив, чаще поражает пациентов молодого трудоспособного возраста – пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, хотя описан и второй пик заболеваемости в некоторых странах в возрасте 60–70 лет и представляет собой хроническое, рецидивирующее заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений, характерными симптомами являются длительная диарея, абдоминальная боль, потеря массы тела, субфебрилитет, а также наличие внекишечных проявлений [8, 9].

Оба заболевания могут сопровождаться абдоминальным болевым синдромом, однако его характеристики различаются. При БК боль, как правило, носит хронический характер, ноющая или схваткообразная, локализуется чаще в подвздошной области, усиливается после еды и отмечается уменьшение боли после дефекации и отхождения газов [8, 9]. При этом при ХАИ боль носит острый характер, усиливается через 15–30 мин после приема пищи, вызывая страх приема пищи и чаще локализуется преимущественно в левых отделах живота [3, 4, 10].

Физическое обследование при ХАИ часто неспецифично, но может выявить признаки мальнутриции или кахексии. Аускультативно может выявляться шум в животе; однако классическая триада – шум в животе, боли после приема пищи и потеря веса – присутствует только примерно в 22% случаев. Неспецифический характер симптомов затрудняет дифференциацию ХАИ от распространенных заболеваний ЖКТ. Тщательный сбор анамнеза пациента должен быть направлен на выявление факторов риска атеросклероза и необъяснимого похудания. КТ ангиография рекомендуется в качестве первоначального метода исследования при ХАИ [2, 10], которая позволила поставить правильный диагноз и в данном клиническом наблюдении.

Развитая коллатеральная сеть в бассейне брюшной аорты обычно компенсирует ограниченное кровоснабжение органов пищеварения. Поэтому для манифестации синдрома ХАИ, как правило, требуется гемодинамически значимый стеноз как минимум 2 из 3 основных мезентериальных артерий [11]. Работы А.И. Долгушиной и др. по анализу КТ ангиографии 105 пациентов с атеросклеротическим поражением брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей показали, что с большей частотой были выявлены сочетания атеросклероза чревного ствола и ВБА. Клинический симптомокомплекс ХМИ, включающий постпрандиальные абдоминальные боли, кишечную дисфункцию и прогрессирующее снижение массы тела, как критерий диагностики показал низкую чувствительность (Se) – 13,3% и специфичность (Sp) – 77,9%. В то же время чувствительность (Se) такой клинической комбинации, как сочетание атеросклероза артерий нижних

конечностей, похудание и абдоминальный болевой синдром с выраженностью >5,5 балла, в отношении выявления гемодинамически значимых стенозов двух и более мезентериальных артерий составила 86,7%, специфичность (Sp) – 74,0% [12]. В нашем клиническом наблюдении у пациента наблюдалась последняя триада – сочетание атеросклероза артерий нижних конечностей, похудание и абдоминальный болевой синдром.

Отсутствие общепринятой классификации ХАИ и четко определенных критериев отбора пациентов для проведения хирургического или консервативного лечения является значимым фактором, затрудняющим разработку оптимальной стратегии ведения данной категории больных [13, 14]. При атеросклеротическом поражении мезентериальных артерий, оптимальным методом реваскуляризации является эндоваскулярная ангиопластика с последующей имплантацией стента [15, 16]. Мезентериальное шунтирование рассматривается как альтернативная стратегия реваскуляризации в случаях, когда эндоваскулярное вмешательство технически невозможно или противопоказано [4, 11].

Уникальность данного случая заключается и в проведенном оперативном вмешательстве, которое позволило одновременно восстановить магистральный кровоток как к органам брюшной полости, так и к нижним конечностям. Протезирование верхней брыжеечной артерии и бифуркационное аорто-бедренное аллопротезирование позволили восстановить кровоток, предотвратить прогрессирование болезни и облегчить симптомы [17, 18]. Данное мультифокальное вмешательство в рамках одного оперативного доступа проводится крайне редко, иллюстрирует возможности современной сосудистой хирургии и требует высочайшего уровня профессиональной подготовки сосудистых хирургов [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует высокую значимость включения методов сосудистой визуализации в диагностический алгоритм пациента с абдоминальным болевым синдромом и снижением веса у больных старших возрастных групп, особенно при наличии факторов риска атеросклероза. Это поможет избежать диагностических ошибок, своевременно поставить диагноз ХАИ и назначить адекватное лечение. Диагностика и ведение пациентов с ХАИ требует междисциплинарного подхода.

Поступила / Received 15.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025
Принята в печать / Accepted 07.05.2025

Список литературы / References

1. Мутаев ММ, Щеголев АА, Папоян СА, Мутаев ОМ, Ведерников АА. Синдром хронической абдоминальной ишемии. *Лечебное дело*. 2020;4:4–13. https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12266.
Mutaev MM, Schegolev AA, Papoyan SA, Mutaev OM, Vedernikov AA. Chronic mesenteric ischemia. *Lechebnoe Delo*. 2020;4:4–13. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12266.
2. Wu T, Nanjundappa A. Mesenteric ischemia: Recognizing an uncommon disorder and distinguishing among its causes. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(9):545–550. https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23094.
3. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J, Acosta S, Bakker OJ, Baumgartner I et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia – joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(4):371–395. https://doi.org/10.1177/2050640620916681.
4. Huber TS, Björck M, Chandra A, Clouse WD, Dalsing MC, Oderich GS et al. Chronic mesenteric ischemia: Clinical practice guidelines from the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2021;73(1S):87–115. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.10.029.
5. Holley BE, Peterson LA, Bennie BA, Fitzmaurice II, Jarman BT. Mesenteric Ischemia: Predicting Problems. *Am Surg*. 2025:31348251329475. https://doi.org/10.1177/00031348251329475.
6. Сухаруков АС, Нарезкин ДВ, Безалтынных АА, Кирсов ПП. Клинико-лабораторная и эндоскопическая диагностика хронического ишемического колита. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(4):400–412. https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-4-400-412.
Sukharukov AS, Narezkin DV, Bezaltynnykh AA, Kirsov PP. Clinical laboratory and endoscopic diagnosis of chronic ischemic colitis. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(4):400–412 (In Russ.) https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-4-400-412.
7. Gnanapandithan K, Feuerstadt P. Review Article: Mesenteric Ischemia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):17. https://doi.org/10.1007/s11894-020-0754-x.
8. Шелыгин ЮА, Ивашкин ВТ, Ачкасов СИ, Решетов ИВ, Маев ИВ, Белоусова ЕА и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10–49. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
Shelygin 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. (In Russ.) https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
9. 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(3):s1–s106. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484.
10. Abdoh Q, Alnees M, Sabooh T, Sowaity Z. An unusual case of chronic mesenteric ischemia: Case report. *Radiol Case Rep*. 2023;18(9):3304–3308. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.05.058.
11. Audu CO, Schechtman DW, Davis FM. Mesenteric Ischemia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023;37(6):417–423. https://doi.org/10.1055/s-0043-1777667.
12. Долгушина АИ, Кузнецова АС, Селянина АА, Генкель ВВ, Василенко АГ. Клинические проявления хронической мезентериальной ишемии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):74–80. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000522.
Dolgushina AI, Kuznecova AS, Seljanina AA, Genkel VV, Vasilenko AG. Clinical implications of chronic mesenteric ischemia in elderly and senile patients. *Therapeutic Archive*. 2020;92(2):74–80. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000522.
13. Палабугина ПА, Попов АА, Изможерова НВ. Хроническая ишемия органов пищеварения: обзор текущих проблем диагностики и терминологии. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(6):128–135. https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-128-135.
Palabugina PA, Popov AA, Izmozherova NV. Chronic mesenteric ischemia: A review of current diagnostic and terminology issues. *Ural Medical Journal*. 2022;21(6):128–135. (In Russ.) https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-128-135.
14. Быкова ЕГ, Захарова ОВ, Платонова НА. Эндоваскулярное лечение пациентки с синдромом хронической абдоминальной ишемии: клинический случай. *Фарматека*. 2023;14(30):100–105. Режим доступа: https://pharmateca.ru/archive/article/44314.
Bykova EG, Zakharova OV, Platonava NA. Endovascular treatment of a patient with chronic abdominal ischemia syndrome: a clinical case. *Farmateka*. 2023;14(30):100–105. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/archive/article/44314.
15. Xhepa G, Vanzulli A, Sciacqua LV, Inzerillo A, Faerber P, Ierardi AM et al. Advancements in Treatment Strategies for Chronic Mesenteric Ischemia: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2023;12(22):7112. https://doi.org/10.3390/jcm12227112.
16. Damme VH, Boesmans E, Creemers E, Defraigne JO. How to manage chronic mesenteric ischemia? A deliberated strategy. *Acta Chir Belg*. 2020;120(1):1–5. https://doi.org/10.1080/00015458.2019.1675971.
17. Sardar P, White CJ. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:71–75. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.03.002.

18. Gries JJ, Sakamoto T, Chen B, Virk HUH, Alam M, Krittanawong C. Revascularization Strategies for Acute and Chronic Mesenteric Ischemia: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024;13(5):1217. https://doi.org/10.3390/jcm13051217.
19. Nana P, Koelemay MJW, Leone N, Brodis A, Berg JC, Bruin JL et al. A Systematic Review of Endovascular Repair Outcomes in Atherosclerotic Chronic Mesenteric Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2023;66(5):632–643. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.07.011.
20. Andraska EA, Tran LM, Haga LM, Mak AK, Madigan MC, Makaroun MS et al. Contemporary Management of Acute and Chronic Mesenteric Ischemia: A 10-Year Experience from a Multihospital Health Care System. *J Vasc Surg*. 2022;75(5):1624–1633. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.11.040.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Х. Одинцова, Д.И. Абдулганиева**
Концепция и дизайн исследования – **Д.И. Абдулганиева, М.С. Андреев**
Написание текста – **Д.Д. Мухаметова, И.А. Каюмова, Ф. Эмади, А.Р. Киршина**
Сбор и обработка материала – **Д.Д. Мухаметова, И.А. Каюмова, Ф. Эмади**
Обзор литературы – **Д.Д. Мухаметова, И.А. Каюмова, Ф. Эмади**
Анализ материала – **Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова, Р.М. Нуретдинов**
Редактирование – **Д.И. Абдулганиева, М.С. Андреев, А.Х. Одинцова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.И. Абдулганиева, А.Х. Одинцова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alfiya Kh. Odintsova, Diana I. Abdulganieva**
Study concept and design – **Diana I. Abdulganieva, Mikhail S. Andreev**
Text development – **Dilyara D. Mukhametova, Irina A. Kayumova, Forough Emadi, Aygul R. Kirshina**
Collection and processing of material – **Dilyara D. Mukhametova, Irina A. Kayumova, Forough Emadi**
Literature review – **Dilyara D. Mukhametova, Irina A. Kayumova, Emadi Forough**
Material analysis – **Diana I. Abdulganieva, Dilyara D. Mukhametova, Rifkat M. Nuretdinov**
Editing – **Diana I. Abdulganieva, Mikhail S. Andreev, Alfiya Kh. Odintsova**
Approval of the final version of the article – **Diana I. Abdulganieva, Alfiya Kh. Odintsova**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signeds informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Мухаметова Диляра Дамировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0000-0003-2102-0142; muhdilyara@gmail.com
Каюмова Ирина Аделевна, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0009-0001-3546-5962; kayumova-2003@mail.ru
Эмади Форуг, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; https://orcid.org/0009-0006-8618-5967. foroughemadi@gmail.com
Киршина Айгуль Раисовна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0003-4952-0122; aygulraisovna@gmail.com
Одинцова Альфия Харисовна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0003-1270-5457; odincovaa@mail.ru
Андреев Михаил Сергеевич, врач – сосудистый хирург, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0009-0009-7795-739X; mixail98@inbox.ru
Нуретдинов Рифкат Махмутович, врач – сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0002-0954-0164; rifkat21@mail.ru
Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; шеф терапевтической клиники, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; https://orcid.org/0000-0001-7069-2725; diana_s@mail.ru

Information about the authors:

Dilyara D. Mukhametova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2102-0142; muhdilyara@gmail.com
Irina A. Kayumova, Student, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0009-0001-3546-5962; kayumova-2003@mail.ru
Emadi Forough, Student, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; https://orcid.org/0009-0006-8618-5967; foroughemadi@gmail.com
Aygul R. Kirshina, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Trakt St., Kazan, 420000, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4952-0122; aygulraisovna@gmail.com
Alfiya Kh. Odintsova, Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Trakt St., Kazan, 420000, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1270-5457; odincovaa@mail.ru.
Mikhail S. Andreev, Vascular Surgeon of the Vascular Surgery Department, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Trakt St., Kazan, 420000, Russia; https://orcid.org/0009-0009-7795-739X; mixail98@inbox.ru
Rifkat M. Nuretdinov, Vascular Surgeon, Head of the Vascular Surgery Department, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Trakt St., Kazan, 420000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0954-0164; rifkat21@mail.ru
Diana I. Abdulganieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Chief Therapy Specialists, Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgsky Trakt St., Kazan, 420000, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7069-2725; diana_s@mail.ru